

Aus dem Neuroimaging Center (NIC)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stress, Resilienz und der positive Bewertungsstil: Eine Untersuchung des
Zusammenhangs mit kortikaler Dicke im präfrontalen Kortex und methodische
Evaluation manueller Korrekturen in der Verarbeitung der kortikalen Dicke

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Selina Ratz
aus Pforzheim

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Raffael Kalisch

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 15.01.2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

Zusammenfassung

Hintergrund. Lang andauernde Stressbelastungen können zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen, wobei es individuelle Unterschiede in Form und Ausmaß der Auswirkungen gibt. Resilienz beschreibt die Aufrechterhaltung der mentalen Gesundheit trotz widriger Umstände. Resilienzfaktoren sind soziale, psychologische oder biologische Variablen, die Resilienz begünstigen und somit als Schutzfaktoren für die psychische Gesundheit wirken. Sie stellen eine Prädisposition oder eine Bedingung dar, die die Aktivierung der Resilienzmechanismen in Stresssituationen wahrscheinlicher macht. Bei Letzteren handelt es sich um psychische, körperliche oder somatische Prozesse, die eine akute Stressreaktion optimal regulieren. Ein wichtiger Resilienzfaktor ist der positive Bewertungsstil (engl. positive appraisal style [PAS]), der sich durch die Tendenz auszeichnet, bedrohliche Situationen positiv zu bewerten, ohne dabei in unrealistische oder wahnhaftes Einschätzungen zu verfallen. PAS wird als gemeinsame Endstrecke diskutiert, in die andere Resilienzfaktoren direkt oder indirekt münden und über die sie ihre protektive Wirkung auf die psychische Gesundheit entfalten. PAS spielt eine bedeutende Rolle bei der Emotionsregulation. Im Zusammenhang mit PAS konnten mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) Aktivierungen in bestimmten Hirnregionen nachgewiesen werden. Von besonderer Bedeutung ist der präfrontale Kortex (engl. prefrontal cortex [PFC]), der als essentielle Region vieler höherer Funktionen, insbesondere der Verhaltens- und Emotionsregulation, gilt.

Motivation. Trotz umfangreicher Forschung zur funktionellen Aktivierung des PFC in Emotionsregulationsprozessen im Allgemeinen ist wenig darüber bekannt, wie funktionelle Aktivierungen mit strukturellen Veränderungen im Gehirn korrelieren. Die Untersuchung der kortikalen Dicke (engl. cortical thickness [CT]) im PFC könnte wichtige Einblicke in die neuronalen Grundlagen der Resilienz liefern. Zudem besteht der Bedarf, die Methoden der manuellen Oberflächenkorrekturen bei der Analyse der CT zu hinterfragen, um den Aufwand, die Effektivität und den Nutzen dieser Techniken zu evaluieren.

Fragestellung. Diese Dissertation widmet sich folgenden Fragen: Besteht ein Zusammenhang zwischen PAS und der CT in präfrontalen Regionen? Aufgrund der neuronalen Plastizität kann angenommen werden, dass eine funktionelle Aktivierung bestimmter Hirnregionen zu strukturellen Veränderungen führt, was eine Zunahme der CT zur Folge haben kann. Basierend auf Daten vorheriger Metaanalysen wurden die CT des dorsomedialen PFC (dmPFC), des dorsolateralen PFC (dlPFC), des anterioren Cingulums (ACC), des ventrolateralen PFC (vlPFC) sowie die durchschnittliche CT über den gesamten Kortex analysiert. Da PAS als Resilienzfaktor die Art und das Ausmaß der Stressreaktion auf Stressoren beeinflusst, wird in diesem Zusammenhang auch die Wirkung von Stressor-Reaktivität (SR) und Stressorexposition auf die CT in präfrontalen Regionen sowie auf die

durchschnittliche CT untersucht. Die SR stellt das Residuum einer Regressionsgeraden zwischen Stressorexposition und gesundheitlichen Auswirkungen dar und erlaubt eine Einschätzung der individuellen psychischen Gesundheitsprobleme in Abhängigkeit der Stressorexposition innerhalb einer Stichprobe. SR ist somit ein Konstrukt zur Messung von Resilienz. Die Stressorexposition wurde anhand potenziell stressauslösender Situationen des bisherigen Lebens, sogenannter Lebensereignisse (engl. life events [LE]), analysiert. Besonderes Augenmerk wurde auf manuelle Oberflächenkorrekturen gelegt, deren statistische Aussagekraft unter Berücksichtigung des hohen Aufwandes überprüft wurde.

Ergebnisse. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen PAS, SR oder LE und der CT in ausgewählten Regionen nachgewiesen. Explorative Analysen zeigten jedoch positive Zusammenhänge zwischen PAS und dem lateralen orbitofrontalen Kortex (OFC) sowie zwischen SR und dem medialen OFC und dem rostralen Gyrus frontalis medius. Für LE wurden explorativ negative Zusammenhänge mit der CT des inferioren Gyrus frontalis, der Pars orbitalis, der Pars triangularis und dem rostralen Anteil des Gyrus frontalis medius gefunden. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen LE und subkortikalen Regionen zeigte sich ein positiver Effekt auf das Volumen des Globus pallidus. Manuelle Korrekturen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.

Schlussfolgerung. Insgesamt wurden in Regionen, welche in früheren Studien eine funktionelle Aktivierung bei Emotionsregulationsaufgaben zeigten, keine Unterschiede der CT in Abhängigkeit von PAS, SR oder LE gefunden. Weitere Ergebnisse zum Nutzen manueller Korrekturen deuten darauf hin, dass in Studien mit hohen Probandenzahlen und aus ökonomischen Gründen, insbesondere in robusten Regionen, auf aufwendige Korrekturen verzichtet werden kann.

Abstract

Background. Long-term exposure to stress can lead to health impairments, although there are individual differences in the form and extent of the effects. Resilience describes the maintenance of mental health despite adverse circumstances. Resilience factors are social, psychological or biological variables that favour resilience and thus act as protective factors for mental health. They are predispositions or conditions that increase the likelihood of activating resilience mechanisms. These are mental, physical or somatic operations that regulate acute stress response to an optimal level. An important resilience factor is the positive appraisal style (PAS), which is characterised by the tendency to evaluate threatening situations positively without falling into unrealistic or delusional assessments. PAS is considered a common final pathway through which resilience factors exert their protective effect on mental health, either directly or indirectly. PAS plays a central role in emotion regulation. In association with PAS, functional magnetic resonance imaging (MRI) has shown activation in specific brain regions. Of particular importance is the prefrontal cortex (PFC), which is considered an essential region for many higher functions, especially behavioural and emotional regulation.

Motivation. Despite extensive research on the functional activation of the PFC in emotion regulation processes in general, little is known about how functional activations correlate with structural changes in the brain. Investigating cortical thickness (CT) in the PFC could provide important insights into the neural basis of resilience. There is also a need to evaluate methods of manual surface corrections when analysing the CT to evaluate the effort, effectiveness and benefits of these techniques.

Research question. This dissertation is dedicated to the investigation of PAS and its correlation to the CT in the PFC. Due to neuronal plasticity, it can be assumed that functional activation of certain brain regions leads to structural changes, resulting in an increase of the CT. Based on data from previous meta-analyses, CT of the dorsomedial PFC (dmPFC), the dorsolateral PFC (dlPFC), the anterior cingulate cortex (ACC), the ventrolateral PFC (vlPFC) and the mean CT were analysed. As PAS as a resilience factor has an impact on the response to stress, the effect of stress is also analysed. SR represents the residual of a regression line between stressor exposure and health effects and allows an assessment of individual mental health problems as a function of stressor exposure within a sample. SR is therefore a construct for measuring resilience. Exposure to stress was analysed based on potentially stress-inducing situations in life to date, so-called life events (LE). Particular attention was paid to manual surface corrections. Their statistical significance was critically evaluated given the high methodological effort involved.

Results. No significant correlation was found between PAS, SR or LE and the CT in specific brain regions. However, exploratory analyses showed positive correlations between PAS and

the lateral orbitofrontal cortex (OFC) as well as between SR and the medial OFC and the rostral middle frontal gyrus. For LE, exploratory negative correlations were found with the CT of the inferior frontal gyrus, the pars orbitalis, the pars triangularis and the rostral division of the middle frontal gyrus. Regarding the correlation between LE and subcortical regions, there was a positive effect on the volume of the globus pallidus. Manual corrections had no significant impact on the results.

Conclusion. Overall, no differences in CT were found as a function of PAS, SR or LE in regions that showed functional activation in emotion regulation tasks in previous studies. Further results on the benefit of manual corrections indicate that in studies with large numbers of subjects and for economic reasons, especially in robust regions, elaborate corrections can be waived.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | X |
| Tabellenverzeichnis..... | XI |
| Abbildungsverzeichnis..... | XII |
| Gender Disclaimer..... | XIII |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 2 Literaturdiskussion..... | 5 |
| TEIL 1: Stress und Resilienztheorien..... | 5 |
| 2.1 Einführung und Definition von Stress..... | 5 |
| 2.2 Resilienz..... | 8 |
| 2.2.1 Stressor-Reaktivität..... | 10 |
| 2.2.2 Resilienzfaktoren..... | 11 |
| 2.2.3 Positiver Bewertungsstil..... | 13 |
| TEIL II: Stress und dessen Auswirkung auf Körper und Gehirn..... | 17 |
| 2.3 Morphometrie..... | 17 |
| 2.3.1 Bestimmung der kortikalen Dicke..... | 19 |
| 2.3.2 Einflussfaktoren der kortikalen Dicke..... | 21 |
| 2.4 Präfrontaler Kortex..... | 22 |
| 2.4.1 Definition..... | 22 |
| 2.4.2 Einteilung..... | 23 |
| 2.4.3 Entwicklung..... | 23 |
| 2.4.4 Funktion..... | 25 |
| 2.5 Physiologische Wirkung von Stress..... | 27 |
| 2.6 Stress als transdiagnostischer Risikofaktor..... | 30 |
| 2.6.1 Allostase und allostatiche Last..... | 30 |
| 2.6.2 Folgen der allostatichen Überlast..... | 32 |
| 2.7 Der präfrontale Kortex in Stressreaktionen..... | 35 |
| 2.8 Einfluss des positiven Bewertungsstils auf das Gehirn..... | 37 |
| 2.9 Wahl der ROIs..... | 39 |
| 2.10 Herleitung der Fragestellung..... | 40 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3 | Material und Methoden | 44 |
| 3.1 | Datenerhebung | 44 |
| 3.1.1 | MARP-Studie und Probandenrekrutierung | 44 |
| 3.1.2 | Bildgebung | 45 |
| 3.1.3 | Positiver Bewertungsstil | 45 |
| 3.1.4 | General Health Questionnaire | 46 |
| 3.1.5 | Lebensereignisse | 46 |
| 3.1.6 | Alltagsbelastungen | 46 |
| 3.2 | Datenverarbeitung..... | 47 |
| 3.2.1 | Stressor-Reaktivität..... | 47 |
| 3.2.2 | Verarbeitung der kortikalen Dicke mittels FreeSurfer | 47 |
| 3.2.3 | Regionen von Interesse | 52 |
| 3.3 | Statistische Auswertung | 54 |
| 4 | Ergebnisse..... | 57 |
| 4.1 | Deskriptive Statistik..... | 57 |
| 4.1.1 | Probanden | 57 |
| 4.1.2 | Kortikale Dicke | 57 |
| 4.1.3 | Positiver Bewertungsstil | 57 |
| 4.1.4 | Stressor-Reaktivität..... | 57 |
| 4.1.5 | Lebensereignisse | 58 |
| 4.2 | Voranalysen | 59 |
| 4.2.1 | Zusammenhang der spezifischen CT mit der durchschnittlichen CT | 59 |
| 4.2.2 | Zusammenhang der CT beider Hemisphären..... | 59 |
| 4.2.3 | Zusammenhang PAS und Geschlecht..... | 60 |
| 4.2.4 | Zusammenhang PAS und SR | 61 |
| 4.3 | Konfirmatorische Analyse..... | 64 |
| 4.3.1 | H1: Zusammenhang der CT und PAS | 64 |
| 4.3.2 | H2: Einfluss manueller Korrekturen | 65 |
| 4.3.3 | H3: Zusammenhang der CT und SR | 66 |
| 4.3.4 | H4: Zusammenhang der CT und LE..... | 67 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.4 | Folgeanalyse: Mediation des Zusammenhangs der CT und SR über PAS | 67 |
| 4.5 | Zusammenfassung..... | 69 |
| 5 | Diskussion | 70 |
| 5.1 | Voranalysen | 70 |
| 5.2 | Diskussion der Hypothesen H1, H3 und H4 | 71 |
| 5.3 | Diskussion der explorativen Erweiterungen | 80 |
| 5.4 | Diskussion der Hypothese H2 | 86 |
| 5.5 | Zusammenfassung..... | 89 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 1 |
| Anhang | | IV |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------------|-------|--|
| ACC | | anteriorer cingulärer Kortex, engl. anterior cingulate cortex |
| ACTH | | Adrenocorticotropin |
| ANS | | autonome Nervensystem |
| BDNF | | Wachstumsfaktor BDNF, engl. Brain-derived Neurotrophic Factor |
| BH | | kritischer Benjamini-Hochberg-Wert |
| CERQ | | Fragebogen zur Messung der generellen Emotionsregulation, engl. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire |
| COPE | | Fragebogen zur Erhebung von Coping-Strategien, engl. Coping Orientation to Problems Experienced |
| CRH | | Corticotropin-releasing Hormon |
| CT | | kortikale Dicke, engl. cortical thickness |
| DALY | | potenziell verlorene Lebensjahre, engl. disability-adjusted life years |
| DH | | alltägliche Probleme, engl. daily hassles |
| dIPFC | | dorsolateraler PFC |
| dmPFC | | dorsomedialer PFC |
| FDR | | Falscherkennungsrate, engl. False Discovery Rate |
| HPA | | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis |
| LE | | Lebensereignisse, engl. life events |
| LEQ | | Fragebogen zur Lebenserfahrung, engl. Life Experience Questionnaire |
| MARP | | Mainzer Resilienzprojekt |
| MIMIS | | Mainzer Inventar der Mikrostressoren, engl. Mainz Inventory of Microstressors |
| MNI | | Montreal Neurological Institute |
| MPRAGE | | engl. Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes |
| MRT | | Magnetresonanztomografie |
| NIC | | engl. Neuroimaging Center |
| PAS | | positiver Bewertungsstil, engl. positive appraisal style |
| PASS | | Skala des positiven Bewertungsstils, engl. Positive Appraisal Style Scale |
| PASS-content | | inhaltsorientierte PAS-Skala, engl. content-focussed Positive Appraisal Style Scale |
| PASS-process | | prozessorientierte PAS-Skala, engl. process-focused Positive Appraisal Style Scale |
| PASTOR | | Theorie des positiven Bewertungsstils der Resilienz, engl. positive appraisal style theory of resilience |
| PFC | | präfrontaler Kortex, engl. prefrontal cortex |
| PYLL | | durch vorzeitigen Tod potenziell verlorene Lebensjahre, engl. potential years of life lost |
| ROI | | Bereich von Interesse, engl. region of interest |
| SAM | | sympathiko-adrenergen-medullären-Stressachse, engl. sympatho-adrenal-medullary axis |
| SBM | | oberflächenbasierte Morphometrie, engl. surfacebased morphometry |
| SPSS | | Statistical Package für Social Sciences |
| SR | | Stressor-Reaktivität, engl. stressor reactivity |
| VBM | | voxelbasierte Morphometrie, engl. voxel based morphometry |
| vmPFC | | ventromedialer PFC |
| YLD | | verlorene Jahre durch Gesundheitseinschränkungen, engl. years of healthy life lost due to disability |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----------------|
| Tabelle 1: Übersicht der präfrontalen Regionen. | 25 |
| Tabelle 2: ROIs. | 52 |
| Tabelle 3: Übersicht der Pearson-Korrelationen. | 59 |
| Tabelle 4: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: positiver Bewertungsstil. | Fehler! |
| Textmarke nicht definiert. | |
| Tabelle 5: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: manuelle Korrekturen. | 63 |
| Tabelle 6: deskriptive Statistik bearbeiteter und unbearbeiteter ROIs. | 68 |
| Tabelle 7: deskriptive Statistik SR und SR_vollständig. | X |
| Tabelle 8: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: SR_vollständig. | XI |
| Tabelle 9: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: Stressor-Reaktivität. | XII |
| Tabelle 10: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: Life events. | XIII |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abbildung 1: Präfrontale Regionen des Desikan-Killiany Atlas. | 24 |
| Abbildung 2: Oberflächenrekonstruktion. | 49 |
| Abbildung 3: Korrektur der grauen und weißen Substanz. | 51 |
| Abbildung 4: spezifische präfrontale Regionen. | 53 |
| Abbildung 5: subkortikale Regionen. | 56 |
| Abbildung 6: Boxplot CT, PAS, SR, LE. | 58 |
| Abbildung 7: Korrelationen der Hemisphären. | 60 |
| Abbildung 8: PAS in Abhängigkeit des Geschlechts. | 61 |
| Abbildung 9: Streudiagramm SR in Abhängigkeit von PAS. | 61 |
| Abbildung 10. Desikan-Killiany Atlas | VII |
| Abbildung 11: manuelle Korrekturen. | VIII |
| Abbildung 12: Korrelation der bearbeiteten und unbearbeiteten kortikalen Dicken | XIV |

Gender Disclaimer

Ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und andere Geschlechtsidentitäten sind, sofern nicht an anderer Stelle explizit ausgeschlossen, ausdrücklich eingeschlossen, soweit dies für die Aussage erforderlich ist. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind daher als geschlechtsneutral zu verstehen.

1 Einleitung

In einer immer schnelllebigeren Gesellschaft spielen Stress und dessen negativen Auswirkungen auf die Gesundheit eine zunehmende Rolle. Als Folge der Dauerbelastung steigt die Inzidenz stressassoziierter psychischer, psychosomatischer, aber auch körperlicher Beeinträchtigungen (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Insbesondere bei jungen Erwachsenen treten stressbedingte Erkrankungen gehäuft auf. Der Häufigkeitsgipfel an Erstdiagnosen vieler psychischer und psychosomatischer Erkrankungen wird bereits zwischen dem fünfzehnten und fünfundzwanzigsten Lebensjahr erreicht (Plana-Ripoll et al. 2022; Kessler et al. 2007). Zu nennen sind Essstörungen, Persönlichkeitsstörungen, Angsterkrankungen und Depressionen (Plana-Ripoll et al. 2022; Kessler et al. 2007; Jenni 2020; Kalisch et al. 2020; Büsching und Zepp 2020).

Chronischer Stress ist besonders gesundheitsgefährdend und unterscheidet sich von akuten Stresssituationen. Akuter Stress stellt den Körper auf eine mögliche Bedrohung ein und bereitet ihn optimal auf eine Kampf- oder Fluchtsituation vor. Diese Reaktion ist in bestimmten Situationen überlebenswichtig und aktiviert die hormonelle Stressachsen, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis [HPA]) sowie die sympathiko-adrenergen-medullären-Stressachse (engl. sympatho-adrenal-medullary axis [SAM]). Ein Anstieg von Glukokortikoiden und Noradrenalin ist die Folge. Dies löst im Körper verschiedene Reaktionen aus, der Blutdruck steigt, vegetative parasympathische Prozesse werden reduziert (McEwen 2000a).

Nachdem ein Stressor abgeklungen ist oder die Belastung nachgelassen hat, werden die Hormone und Neurotransmitter der Stressachsen herunterreguliert. Der Körper wird in einen Zustand der Ruhe und Erholung zurückgeführt. Dieser Prozess ist entscheidend, um eine übermäßige oder chronische Aktivierung zu verhindern. Die Rückkehr zur Homöostase nach einer Stressreaktion wird durch verschiedene Mechanismen erreicht. Hierzu gehören negative Rückkopplungsmechanismen, die die physiologische Erregung reduzieren. Diese Prozesse ermöglichen dem Organismus Erholung und sich auf zukünftige Herausforderungen vorzubereiten (McEwen 2000b; Jänig und Baron 2019). Bei chronischer Stressbelastung und der damit verbundenen dauerhaften Aktivierung des sympathischen Nervensystems und der HPA-Achse gerät das Gleichgewicht ins Wanken. Gesundheitliche Einschränkungen und stressassoziierte Erkrankungen können die Folge sein (McEwen 2000a).

Stress wirkt nicht nur direkt über vegetative Prozesse auf die Entstehung von Krankheiten, sondern beeinflusst Gesundheit und Verhalten auch indirekt über die Funktion und Struktur des Gehirns (Murphy et al. 1996). Dies betrifft unter anderem Strukturen des limbischen Systems und des präfrontalen Kortex (engl. prefrontal cortex [PFC]), der als Kontrollzentrum für Verhalten und Emotionen bekannt ist (Huggenberger et al. 2019). Störungen der

Affektkontrolle, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses können Folge chronischer Stressorexposition sein (Buschman und Miller 2007; Arnsten 2009; Luethi et al. 2009).

Eine aktuelle und weitgehend verwendete Definition der Resilienz bezieht sich auf ihren Outcome-basierten Ansatz. Resilienz beschreibt die „Aufrechterhaltung oder rasche Wiederherstellung der psychischen Gesundheit nach einem ungünstigen Lebensereignis oder einer Phase schwieriger Lebensumstände“ (Kalisch et al. 2017). So kann Resilienz nur relativ zu Widrigkeiten gemessen werden (Kalisch et al. 2017). Um der Entstehung von stressbedingten Folgeerkrankungen entgegenzuwirken, beschäftigt sich die Resilienzforschung mit möglichen Faktoren, sogenannten Resilienzfaktoren, die protektiv gegenüber negativen Stressfolgen wirken (Kalisch et al. 2019). Resilienzfaktoren sind soziale, psychologische oder biologische Variablen, die Resilienz als Outcome begünstigen und somit als Schutzfaktoren für die psychische Gesundheit wirken. Sie stellen eine Prädisposition oder eine Bedingung dar, die die Aktivierung von Resilienzmechanismen in Stresssituationen wahrscheinlicher macht (Kalisch et al. 2024). Bei Resilienzmechanismen handelt es sich um psychische, körperliche oder somatische Prozesse, die akute Stressreaktionen optimal regulieren (Kalisch et al. 2024). Resilienzmechanismen beschreiben somit Prozesse, durch die Resilienzfaktoren zu einem resilienten Outcome beitragen (Kalisch et al. 2015a).

Ein bedeutsamer Resilienzfaktor ist der positive Bewertungsstil (engl. positive appraisal style [PAS]), der sich durch die Tendenz auszeichnet, bedrohliche Situationen positiv zu bewerten, ohne dabei in unrealistische oder übertrieben optimistische Einschätzungen zu geraten (Kalisch et al. 2015a). PAS ermöglicht es sowohl durch eine direkte positive Bewertung von Stressoren als auch durch eine positive Neubewertung, bewusst und unbewusst, stressbedingte Reaktionen des Körpers zu reduzieren und damit langfristig Erkrankungen vorzubeugen. Kalisch et al. (2015a) postulieren, dass PAS die direkte oder indirekte gemeinsame Endstrecke vieler biologischer, psychologischer und sozialer Resilienzfaktoren darstellt, über die diese ihre protektive Wirkung auf die psychische Gesundheit entfalten.

Auch die Auswirkungen von Stress und Resilienz auf die Anatomie des Gehirns ist Gegenstand aktueller Forschung. In dieser Arbeit wird die Korrelation des Resilienzfaktors PAS auf die Struktur des Gehirns analysiert. Aus neurophysiologischer Sicht ist die funktionelle Bildgebung von Interesse. So zeigen funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)-Studien Aktivierungen des PFC bei der Durchführung von positiver Um- oder Neubewertung (Morawetz et al. 2017; Buhle et al. 2014).

Ein weiterer Ansatz untersucht morphologische Veränderungen im Gehirn. Zur Beurteilung struktureller Korrelate am lebenden Menschen steht unter anderem die Analyse der kortikalen Dicke (engl. cortical thickness [CT]) in MRT-Aufnahmen zur Verfügung. Die CT wird als kleinster Abstand zwischen den Oberflächen der weißen- und der grauen Substanz definiert

(Fischl und Dale 2000). Der Kortex eines menschlichen Gehirns hat eine durchschnittliche CT von ungefähr 3 mm. Beispielsweise befindet sich der dünnste Teil der Großhirnrinde im Kortex calcarinus und hat eine durchschnittliche CT von etwa 2 mm. Der statistisch dickste Teil liegt im Gyrus precentralis und hat eine CT von 4 mm (Jones et al. 2000). Durch die Untersuchung der CT werden strukturelle Korrelate und die Möglichkeit ihrer Einflussnahme auf die Entwicklung von Resilienz beleuchtet. Jedoch handelt es sich bei der Auswertung der CT um ein sehr zeitaufwendiges Verfahren. Um die Validität zu gewährleisten, müssen teilweise umfangreiche manuelle Korrekturen durchgeführt werden. Dies geht mit hohen finanziellen Kosten einher und kann die Durchführbarkeit eines Projektes gefährden, insbesondere bei einem großen Probandenkollektiv.

Alternativ hierzu stehen weitere Messmethoden zur Verfügung. Beispielsweise kann das Volumen des Kortex in unterschiedlichen Regionen in Kubikmillimeter bemessen werden. Eine andere Möglichkeit stellt die Messung der sogenannten Dichte dar. Die Dichte beschreibt die „Menge an grauer Substanz pro Einheit intrakraniell Volumen“ (Greve 2011) und kann jedem spezifischen Voxel zugeordnet werden (Greve 2011). Dieser Begriff kann jedoch leicht mit der tatsächlichen Zelldichte verwechselt werden, die hier explizit nicht gemeint ist. Die Messungen des kortikalen Volumens oder der Dichte erfordern zwar weniger Ressourcen, sind jedoch mit Interpretationsschwierigkeiten und einer geringeren Genauigkeit verbunden, auf welche später eingegangen wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse struktureller Korrelate ausgewählter präfrontalen Regionen (engl. region of interest [ROI]), entsprechend den Ergebnissen funktioneller Studien zur positiven Um- und Neubewertung. Dabei wird folgende Fragestellung beantwortet: Gibt es einen Zusammenhang zwischen PAS bei jungen Erwachsenen einerseits und der CT in präfrontalen ROIs funktioneller Studien andererseits? Es werden spezifische ROIs im dorsomedialen PFC (dmPFC), dorsolateralen PFC (dlPFC), ventromedialen PFC (vmPFC) sowie im anterioren cingulären Kortex (engl. anterior cingulate cortex [ACC]) analysiert (Kampa et al. 2018). Alle gewählten Regionen zeigten in früheren Studien funktionelle Aktivierungen während der Aufgabe, Situationen positiv zu bewerten (Kampa et al. 2018).

Des Weiteren wird der Einfluss manueller Korrekturen der Oberflächenbegrenzungen, die für die Verarbeitung der CT verwendet werden, auf statistische Ergebnisse untersucht. Somit lautet der zweite Teil der Fragestellung: Welchen Einfluss haben manuelle Oberflächenkorrekturen auf die CT und deren statistischen Auswertungen?

In weiteren Analysen wird der Zusammenhang zwischen vorliegenden individuellen Lebensereignissen (engl. life events [LE]) und der CT evaluiert. Zudem wird der Zusammenhang mit der Stressor-Reaktivität (engl. stressor reactivity [SR]) als Grundlage

einer geplanten Mediation betrachtet. SR stellt das Residuum einer Regressionsgeraden zwischen Stressorexposition und den gesundheitlichen Auswirkungen dar und erlaubt eine Einschätzung der individuellen psychischen Gesundheitsprobleme in Abhängigkeit der Stressorexposition innerhalb einer Stichprobe. Auch eine mögliche Korrelation zwischen LE und CT wurde analysiert.

Betrachtet man die Outcome-basierte Definition der Resilienz, wodurch Resilienz lediglich relativ im Verhältnis zu den erlebten Widrigkeiten gemessen werden kann, stellt die SR ein Instrument zur Abschätzung der Outcome-basierten Resilienz dar. Hierbei beschreiben geringere SR-Werte eine höhere Resilienz. Das bedeutet, dass Personen mit einem niedrigen PAS-Score, also einem geringer ausgeprägten Resilienzfaktor, möglicherweise zu einer geringeren Resilienz neigen, weshalb höhere Werte der SR zu erwarten wären. Einerseits könnte PAS als kognitiver Faktor durch die verstärkte Nutzung kognitiver Ressourcen direkt eine positive Korrelation mit CT zeigen. Andererseits könnte PAS als Resilienzfaktor den negativen Einfluss von SR auf die CT abschwächen. In diesem Fall würde PAS eine vermittelnde Rolle einnehmen und als Mediator zwischen SR und CT stehen. So kann die stressabhängige Bedeutung des PAS verdeutlicht werden (Kalisch et al. 2015a; Kalisch et al. 2020).

2 Literaturdiskussion

TEIL 1: Stress und Resilienztheorien

2.1 Einführung und Definition von Stress

Der Begriff Stress wird in der Literatur nicht einheitlich definiert. Zum einen wird die Bezeichnung Stress verwendet, um Situationen oder auch nur die Erwartung bestimmter Situationen zu beschreiben, die im Körper eine Stressreaktion auslösen (McEwen 2000b; Sapolsky 2010), andererseits wird die Stressreaktion selbst Stress genannt (Epel et al. 2018). Es ist daher sinnvoll, zwischen einem Stressor, einem potenziell stressauslösenden Ereignis, und der Stressreaktion, also der psychobiologischen Antwort auf einen Stressor, zu unterscheiden (Dawans und Heinrichs 2017).

In Anlehnung an die Ausführungen von Sapolsky (2010) kann „ein Stressor als jedes Element in der äußeren Umgebung betrachtet werden, welches zu einer Störung des homöostatischen Gleichgewichts führt“ (Sapolsky 2010). Demnach werden Situationen oder Stimuli, welche Stressreaktionen auslösen, als Stressor bezeichnet (Kalisch et al. 2020). Da Stressoren immer einer individuellen Bewertung unterliegen, können im Rahmen von Fragebögen nur potentielle Stressoren aus einer Vielzahl möglicher Reize abgefragt, bewertet und analysiert werden (Kalisch et al. 2021). So hängt die Wirkung eines Stressors, wie beispielsweise einer Rede vor einem Publikum, stark von der individuellen Bewertung der Situation ab (Dawans und Heinrichs 2017).

Im Gegensatz dazu steht die Reaktion auf Stressoren. Diese kann in Disstress und Eustress unterteilt werden. Disstress beschreibt die negative, als belastend empfundene Stressreaktion, während Eustress positiv interpretiert wird und uns dabei hilft, Herausforderungen zu bewältigen. Wie in der Arbeit von Le Fevre et al. (2003) deutlich wird, ist die Bedeutung der Begriffe Dis- und Eustress sowie deren Differenzierung ungenau und hat sich im Laufe der Zeit stark verändert. Im alltäglichen Sprachgebrauch beschreibt Stress jedoch in der Regel die negative Komponente und wird daher meist synonym zu Disstress verwendet (McEwen 2000b).

Weiterhin ist in Abhängigkeit der Zeitkomponente zwischen akutem und chronischem Stress zu unterscheiden (McEwen 2000b). Akuter Stress bezeichnet eine akute Reaktion auf potenziell gefährliche oder gar lebensbedrohliche Stressoren, bei welcher sich der Körper einer möglichen Bedrohung anpasst. Als bildhaftes Beispiel sei an ein Zebra gedacht, welches vor einem Löwen fliehen muss um zu überleben (Sapolsky 2010). Die hormonelle Stressachsen wird aktiviert, erhöhte Noradrenalin- und Glukokortikoidspiegel sind die Folge, der Körper bereitet sich auf eine erwartete Gefahr vor (siehe Kapitel 2.6).

Hiervon abzugrenzen sei der chronische Stress. Aufgrund mentaler Stressoren werden dieselben Stressreaktionen ausgelöst wie in physischen, potenziell lebensbedrohlichen

Situationen (Sapolsky 2010). Stress ist ein Teil unseres Lebens, jedoch begünstigt chronischer, lang anhaltender Stress die Entstehung einer Reihe psychischer und physischer Erkrankungen (Sapolsky 2010). Bei andauernder Stressbelastung können gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Angst- oder Essstörungen, Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Stimmungsschwankungen und Psychosen die Folge sein (Schommer und Hellhammer 2003; Arnsten 2009; Elliott et al. 2015). Allein 27 % der europäischen Bevölkerung leiden jährlich unter derartigen Beschwerden (Wittchen et al. 2011).

Ebenso beeinflusst Stress über die Sekretion von Stresshormonen die Entstehung somatischer Erkrankungen und kann Auslöser für kardiovaskuläre Ereignisse oder gastrointestinale Beschwerden sein (Lang und Föller 2019; Yusuf et al. 2004). Dies verdeutlichen die Ergebnisse von Yusuf et al. (2004), wonach jeder dritte Herzinfarkt (32.5 %) auf Stress zurückzuführen ist. Hierbei analysierten Yusuf et al. (2004) Daten aus 52 Ländern weltweit. Stressassoziierte Erkrankungen stellen somit eine massive Beeinträchtigung sowohl für den Einzelnen als auch für das Gesundheitssystem dar. Die gesundheitsökonomischen Auswirkungen werden im Folgenden diskutiert.

Zuerst soll auf die individuelle Beeinträchtigung durch eine Erkrankung eingegangen werden, welche durch die sogenannten „verlorene Jahre durch Gesundheitseinschränkungen“ (engl. years of healthy life lost due to disability [YLD]) (Gmel und Rehm 2006), also die in Krankheit oder mit Behinderung verbrachten Jahre, gemessen und bewertet wird (Gmel und Rehm 2006). Betrachtet man die Erkenntnisse des globalen Gesundheitsreports, welcher Gesundheitsdaten aus 195 Ländern weltweit von 1990 bis 2017 analysierte zeigt sich ein globaler Anstieg derjenigen YLDs, die ursächlich auf depressive Störungen zurückzuführen sind. Bereits zwischen 1990 und 2007 stieg die Zahl um 33.4 %. Seit 2007 sind depressive Störungen die dritthäufigste Hauptursache für YLDs. Dieser Platz konnte auch im Gesundheitsreport 2017 mit einem weiteren prozentualen Anstieg um 14.3 % gegenüber 2007 reproduziert werden (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Fasst man alle psychische Störungen zusammen, so werden bereits seit drei Jahrzehnten stets mehr als 14 % der altersstandardisierten YLDs psychischen Erkrankungen zugeschrieben (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018). Ein weiteres Maß für die Mortalität und Morbidität in einer Bevölkerung sind die verlorenen gesunden Lebensjahre (engl. disability-adjusted life years [DALY]). DALYs errechnen sich aus der Summe der YLDs, also der in Krankheit oder Behinderung verbrachten Jahre, und der durch vorzeitigen Tod potenziell verlorenen Lebensjahre (engl. potential years of life lost [PYLL]) (Gmel und Rehm 2006). Depressionen verursachen in der Kategorie der psychischen und neurologischen Erkrankungen in der Europäischen Union die meisten DALYs und demnach den größten Verlust an Lebensjahren durch Behinderungen oder durch frühzeitigen Tod (Wittchen et al. 2011). Auf 10 000 Frauen entfallen 134.4 DALYs auf

Depressionen, im Vergleich zu nur 36.9 DALYs für Apoplexien (bei Männern: 70.9 DALYs durch Depressionen, 38.9 DALYs durch Apoplexien). Insgesamt sind 23.4 % der DALYs bei Männern und 30.1 % bei Frauen auf neuropsychiatrische Erkrankungen zurückzuführen (Wittchen et al. 2011). Auch in Bezug auf krankheitsbedingte direkte und indirekte Kosten für die Gesellschaft stehen psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen mit 44.4 Milliarden Euro und einem Anteil von 13.1 % in Deutschland im Jahr 2015 an zweiter Stelle aller Erkrankungen. Umgerechnet ergaben sich so für psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen im Jahr 2015 Kosten in Höhe von 380 Euro pro Person. Höhere Kosten (13.7 %) wurden lediglich durch, zum Teil ebenso mit chronischem Stress assoziierte, Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht (Stahl 2018). Betrachtet man die von Herr und Schwanke (2022) beschriebenen fallbezogenen Krankengeldausgaben der AOK-Mitglieder, so verursachten psychische Störungen im Jahr 2021 erstmals mehr Kosten als Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herr und Schwanke 2022). Eine vergleichbare Tendenz zeigt sich auch im Rahmen der Entwicklung der Arbeitsunfähigkeitstage von 2012 bis 2021. Hier ist ein stetiger Anstieg der Fehlzeiten aufgrund psychischer Erkrankungen zu verzeichnen (Meyer et al. 2022). Es wäre jedoch falsch, aus den steigenden Ausgaben für Krankengeld und Arbeitsunfähigkeit direkt auf eine steigende Inzidenz zu schließen. Zu berücksichtigen sind in dem Zusammenhang die zunehmende Entstigmatisierung psychischer Erkrankungen, die steigende Akzeptanz in der Bevölkerung sowie die bessere Ausbildung und Sensibilisierung der Ärzte (Meyer et al. 2022). Demnach ist die Entwicklung der Kosten, aber auch der Inzidenz von mannigfaltigen Faktoren abhängig. Nach Prognosen der Weltgesundheitsorganisation ist dennoch mit einem weiteren Anstieg zu rechnen (World Health Assembly 2012).

Von besonderem Interesse in der Psychosomatik und Psychiatrie sind Jugendliche und junge Erwachsene. Bereits jeder siebte Jugendliche leidet an einer psychischen Erkrankung (World Health Organization 2021a), wobei die Inzidenz zahlreicher Diagnosen zwischen dem fünfzehnten und fünfundzwanzigsten Lebensjahr sprunghaft ansteigt (Plana-Ripoll et al. 2022; Jenni 2020). Hierzu gehören Essstörungen wie Anorexia nervosa und Bulimia nervosa, substanzinduzierte Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, Angststörungen, Depressionen sowie bipolare Störungen (Plana-Ripoll et al. 2022; Kessler et al. 2007; Jenni 2020; Kalisch et al. 2020; Büsching und Zepp 2020; Kiess 2007). In der Altersgruppe der Fünfzehn- bis Neunzehnjährigen verursachten psychische Störungen im Jahr 2015 den höchsten Anteil der Krankheitskosten (18 %, 4.3 Milliarden Euro). Dabei entfiel mehr als ein Viertel (27 %) der Kosten auf die Diagnose Depressionen (Stahl 2018). Auch die Suizidalität im jungen Erwachsenenalter darf nicht außer Acht gelassen werden (Jenni 2020). Zwölf bis 25 % aller Jugendlichen in Deutschland leiden unter Suizidgedanken (Kiess 2007). Suizid stellt die vierthäufigste Todesursache bei Fünfzehn- bis Neunzehnjährigen dar (World Health Organization 2021a).

Doch welche Faktoren beeinflussen das Auftreten der Störungen bei jungen Erwachsenen? Heranwachsende sind zahlreichen Stressoren ausgesetzt. Hormonelle Reifungsprozesse schließen Entwicklung und Wachstum in einem letzten Entwicklungsschub ab, der Körper verändert sich, kognitive Fähigkeiten werden erweitert. Hinzu kommen Umbrüche im Bindungs- und Sozialverhalten, sogenannte Schwellensituationen, beispielhaft seien hier Veränderungen im privaten und beruflichen Leben, wie der Übergang von der Schule in den Beruf oder das Studium, der Auszug aus dem elterlichen Haushalt oder die Gründung einer eigenen Familie genannt (Kalisch et al. 2020; World Health Organization 2021a; Jenni 2020). Diese Änderungen stellen eine Kumulation von Stressoren dar und begünstigen die Entwicklung psychischer Störungen (Schwarzer und Schulz 2013; Arain et al. 2013; Kalisch et al. 2020). Zu den weiteren Risikofaktoren zählen unter anderem Armut, soziale Ausgrenzung, Gewalt, Zurückweisung durch Gleichaltrige, Isolation und fehlende familiäre Unterstützung (World Health Organization 2012). Darüber hinaus kann die Vulnerabilität gegenüber psychischen Erkrankungen durch neuronale Entwicklungsprozesse erklärt werden, auf welche im Kapitel 2.4.3 näher eingegangen wird. Daraus resultiert eine besonders hohe Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen. Physischer und psychischer Stress, Drogen- und Medikamentenkonsum, Schlafmangel, aber auch hormonelle Faktoren können die Entwicklung des jugendlichen Gehirns beeinflussen (Arain et al. 2013).

Zusammenfassend schadet chronischer Stress dem Körper, oder wie Sapolsky (2010) schrieb: „[...] wir Menschen sind klug genug, uns mit Gedanken, Gefühlen und Erinnerungen krank zu machen [...]“. Die hiermit assoziierten Erkrankungen stellen eine zunehmende Belastung für den Einzelnen sowie für die gesamte Gesellschaft da. Des Weiteren lässt sich festhalten, dass junge Erwachsene aufgrund innerer und äußerer Faktoren eine Risikogruppe für das Entstehen psychischer Erkrankungen darstellen, was sich auch in der Inzidenz psychischer Erkrankungen niederschlägt.

2.2 Resilienz

Gerade in der westlichen Gesellschaft ist die Prävention psychischer und psychosomatischer Erkrankungen und die Förderung der mentalen Gesundheit angesichts steigender Inzidenzen ein wichtiges Thema. Die Folgen chronischer Stressbelastung sind sowohl für das Individuum als auch für die Gesellschaft weitreichend (Kampa et al. 2018). Erfreulicherweise ist die Inzidenz stressassoziierter Erkrankungen erheblich geringer als das Vorkommen kritischer LE (Vries und Olf 2009). Die Mehrheit der Menschen zeigt nach potenziell belastenden Ereignissen keine pathologischen Symptome und entwickelt keine Erkrankungen (Vries und Olf 2009; Green et al. 2010). Dennoch stellen LE Risikofaktoren für die Entwicklung psychischer Störungen dar (Green et al. 2010). Doch wie schützen sich Menschen vor den negativen Auswirkungen von Stress?

Eine umfassende und weithin akzeptierte Definition von Gesundheit ist in der Präambel der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1948 verankert: „Gesundheit ist der Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen“ (World Health Organization 2020). Im Gegensatz dazu beschreiben ältere biomedizinische Definitionen Gesundheit lediglich als die Abwesenheit von Krankheit (Lippke und Renneberg 2006).

In der Resilienzforschung liegt der Fokus jedoch vor allem auf psychischen Problemen. Daher ist eine differenziertere Definition der psychischen Gesundheit erforderlich, die diese als Abwesenheit von Symptomen oder psychischen Funktionsstörungen betrachtet. Der Begriff Resilienz leitet sich vom lateinischen Wort *resilire* ab und bedeutet zurückspringen oder abprallen. In seiner primären Definition beschreibt er „die physikalische Kraft beziehungsweise Fähigkeit, nach einer Verbiegung, Stauchung oder Dehnung zur ursprünglichen Form oder Position zurückkehren zu können“ (Jocham 2020). Da diese Definition in den meisten Lebensbereichen Anwendung findet, wird deutlich, dass für verschiedene Bereiche genauere Definitionen notwendig sind (Jocham 2020). Aber auch innerhalb der psychologischen Resilienz gibt es sehr unterschiedliche Definitionen, wie Kalisch et al. (2017) beschreiben. Im psychologischen Kontext wurde der Begriff Resilienz lange Zeit verwendet, um die psychische Widerstandskraft beziehungsweise die Fähigkeit, sich von negativen emotionalen Erfahrungen zu erholen, zu beschreiben (Tugade und Fredrickson 2004). Die Definition als Fähigkeit oder gar als individuelle Eigenschaft oder Disposition vernachlässigt jedoch die dynamischen und adaptiven Komponenten von Resilienz (Kalisch et al. 2017). Eine neuere und weithin akzeptierte Definition bezieht sich auf den Outcome-basierten Ansatz. Demnach wird Resilienz verstanden als „Aufrechterhaltung oder rasche Wiederherstellung der psychischen Gesundheit nach einem ungünstigen Lebensereignis oder einer Phase schwieriger Lebensumstände“ (Kalisch et al. 2017). Dabei sind nicht nur schwerwiegende LE und Traumata, sogenannte Makrostressoren (Tod eines Freundes, Trennung der Eltern, traumatische Erlebnisse am Arbeitsplatz, schwere körperliche Erkrankung, Schwangerschaftskomplikationen oder Missbrauch), sondern auch alltägliche Widrigkeiten (engl. daily hassles [DH]), sogenannte Mikrostressoren (Verlieren oder Verlegen von Gegenständen, negative Ereignisse in den Medien, Zeitdruck, Alpträume, Konflikte mit Vorgesetzten, Schlafmangel, das Bezahlen von Rechnungen) zu nennen (DeLongis et al. 1982; Chmitorz et al. 2020). Die Berücksichtigung von Mikrostressoren wird als unerlässlich angesehen, da bekannt ist, dass auch scheinbar kleine Stressoren erhebliche negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit haben können, insbesondere wenn sie häufig und über einen längeren Zeitraum auftreten (Serido et al. 2004). DH weisen eine stärkere Assoziation mit somatischen Problemen auf als LE (DeLongis et al. 1982). Aufgrund der divergenten Definitionen von Resilienz soll an dieser Stelle besonders der Outcome-basierte

Ansatz hervorgehoben werden, der die Grundlage dieser Arbeit bildet und in der aktuellen Forschung weitgehend Zustimmung findet (Kalisch et al. 2017; Southwick et al. 2005; Russo et al. 2012; Mancini und Bonanno 2009; Kalisch et al. 2015a).

Forschende konzentrieren sich zunehmend auf die Annahme, dass Resilienz kein konstantes, starres Konstrukt ist. Vielmehr ist Resilienz das Ergebnis einer komplexen, dynamischen Entwicklung, die aus kontinuierlichen Anpassungsprozessen gegenüber gegebenen stressigen Lebensumstände resultiert (Kalisch et al. 2017). Als Beispiel wissen wir heute, dass sich ein Individuum durch den Umgang mit schwierigen Situationen verändern kann. Das Verhalten und der Umgang mit zukünftigen Stressoren werden beeinflusst. Auch die Perspektive, mit der später Situationen beurteilt werden, ändert sich (Russo et al. 2012; Kalisch et al. 2015a). Darüber hinaus scheint es physiologische sowie epigenetische Veränderungen zu geben, die die Genexpression und Proteinbiosynthese des Körpers beeinflussen (Boks et al. 2014; Breen et al. 2015). Resilienz kann demnach nicht als festes Persönlichkeitsmerkmal oder feste Prädisposition gedeutet werden, sondern basiert auf komplexen Prozessen, die im Laufe des Lebens einer Anpassung unterliegen (Kalisch et al. 2017).

Zusammenfassend ist Resilienz demnach kein Persönlichkeitsmerkmal, sondern eine Zustandsbeschreibung und stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für präventive Maßnahmen gegen psychische Probleme dar. Folglich spielt Resilienz eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der psychischen Gesundheit, was sich nachhaltig auf das individuelle Wohlbefinden, die Entwicklung psychosomatischer Erkrankungen und die globalen Gesundheitskosten auswirken kann.

2.2.1 Stressor-Reaktivität

Die Messung der Resilienz stellt eine Herausforderung dar, da sowohl die psychische Gesundheit als auch die individuell erlebten Widrigkeiten berücksichtigt werden müssen, was die Interpretation und Vergleichbarkeit von Resilienzmessungen erschwert (Kalisch et al. 2020).

Dabei ist es naheliegend, dass Personen unterschiedlich auf die gleiche Stressorexposition reagieren. So könnte eine Person bereits bei geringer Exposition unter schweren psychischen Störungen leiden. Diese Person würde als tendenziell weniger resilient bezeichnet werden. Ebenso ist es denkbar, dass eine Person, welche die gleiche Belastung erfährt, keine daraus resultierenden mentalen Probleme aufweist und somit resilienter reagiert. Eine Möglichkeit, die Outcome-basierte Resilienz zu quantifizieren, bietet der von Kalisch et al. (2020) etablierte SR-Score, auf den im Folgenden näher eingegangen wird.

Die individuelle SR wird aus den Residuen einer allgemeinen Regression zwischen Stressorexposition und psychischer Gesundheit beziehungsweise psychischen Problemen

innerhalb einer Stichprobe berechnet. Hierfür wird zunächst die individuelle Stressorexposition in Abhängigkeit vom Ausmaß der psychischen Probleme grafisch dargestellt. Im Anschluss erfolgt die Erstellung einer stichprobenabhängigen Regressionsgeraden, welche den Zusammenhang zwischen der Stressorexposition und den entsprechenden psychischen Symptomen modelliert. Der individuelle SR-Score ergibt sich als Residuum dieser Regressionsanalyse. Dieses Residuum stellt also die Differenz zwischen den tatsächlich beobachteten individuellen psychischen Problemen und den Werten dar, die von der Regressionsgerade vorhergesagt werden, also aufgrund der individuellen Stressorexposition zu erwarten wären. Leidet eine Person an stärkeren psychischen Problemen als aufgrund der typischen Reaktion in der Stichprobe zu erwarten wäre, würde sie demnach einen hohen SR-Score (positives Residuum) aufweisen und ihre Reaktion würde zu diesem Zeitpunkt als weniger resilient beschrieben werden. Wenn eine Person weniger Probleme hat als erwartet, würde sie einen niedrigen SR-Score (negatives Residuum) haben und in dieser Situation ein vergleichsweise resilienteres Outcome zeigen, als aufgrund ihrer individuellen Stressorexposition aus der Stichprobe zu erwarten wäre. SR berücksichtigt somit individuelle Unterschiede in der Stressorexposition und gleicht deren Einfluss auf vermutete Unterschiede in der Outcome-basierten Resilienz aus (Kalisch et al. 2020).

Zusammenfassend bietet der SR-Score eine Einschätzung der individuellen psychischen Gesundheitsprobleme in Abhängigkeit von der Stressorexposition innerhalb einer Stichprobe. Aufgrund der Korrektur für individuelle Unterschiede der Stressorexposition stellt der SR-Score ein geeignetes Konstrukt zur Messung der individuellen Resilienz dar.

2.2.2 Resilienzfaktoren

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei Resilienz um eine Zustandsbeschreibung welche ein Outcome nach einem ungünstigen Ereignis beschreibt (Kalisch et al. 2015b). Auf dieser Grundlage ermittelte Faktoren, welche ein gesundes Outcome vorhersagen, werden Resilienzfaktoren genannt (Veer et al. 2021). Es handelt sich bei Resilienzfaktoren demnach um empirisch abgeleitete Variablen, die mit einem resilienteren Outcome zusammenhängen (Kalisch et al. 2015a). Hierzu gehören soziale, psychologische oder auch biologische Variablen (Kalisch et al. 2024).

Resilienzfaktoren umfassen sowohl stabile, als auch veränderbare Merkmale (Kalisch et al. 2024). Sie können externaler Natur sein. Dazu gehören beispielsweise soziale Unterstützung, der sozioökonomische Status einer Person oder der Erziehungsstil der Eltern. Sie können jedoch auch internale Faktoren umfassen. Hierzu gehören bestimmte Überzeugungen, Fähigkeiten aber auch neurobiologische, epigenetische und genetische, hormonelle, immunologische oder andere molekulare Faktoren (Chmitorz et al. 2021). Beispiele sind

Selbstwirksamkeitsüberzeugungen, Optimismus, kommunikative Fähigkeiten oder das persönliche Wertesystem (Kalisch et al. 2024).

Es ist wichtig, Optimismus von dem in dieser Arbeit verwendeten PAS abzugrenzen. Beide Konstrukte basieren auf einer grundsätzlich optimistischen Grundhaltung. Jedoch berücksichtigt Optimismus weder die individuelle Einschätzung der Bewältigungsmöglichkeiten noch die realistische Bewertung der Situation (Kalisch et al. 2015a). Er wird üblicherweise mit dem Live Orientation Test gemessen (Scheier und Carver 1985). Optimismus ist definiert als eine allgemeine Tendenz, eher das Gute als das Schlechte zu erwarten (Pathak und Lata 2018). Er korreliert sowohl mit einem besseren Outcome nach einem LE als auch mit einer schnelleren Erholung. Er fördert die mentale Gesundheit, wirkt protektiv gegen kardiovaskuläre Ereignisse und unterstützt eine schnelle Genesung (Tindle et al. 2009; Scheier et al. 1989; Davidson et al. 2010; Carver et al. 1989). Darüber hinaus kommt es zur Stärkung aktiver Bewältigungsstrategien und beeinflusst folglich weitere Resilienzfaktoren (Franklin et al. 2012; Southwick et al. 2005; Carver et al. 1989). Dennoch ist es wichtig, die verschiedenen Resilienzfaktoren genau zu differenzieren, da es sich bei jedem Faktor um ein definiertes Konstrukt mit einer spezifischen Operationalisierung handelt. So sind die Unterschiede zwischen Optimismus und einem positiven Bewertungsstil besonders hervorzuheben.

Obgleich Resilienzfaktoren als Korrelate für ein resilientes Outcome bekannt sind, ist die Vorhersage, wer resilient sein wird und wer nicht, derzeit noch immer nicht genau möglich (Bonanno 2021). Diese Diskrepanz wird als Resilienzparadoxon bezeichnet und konnte auch im Rahmen der Coronavirus-19-Pandemie bestätigt werden (Schäfer et al. 2022). Sowohl die Betrachtung einzelner Resilienzfaktoren als auch die Summe der Faktoren ist zur Erklärung des komplexen Phänomens der Resilienz demnach nicht geeignet (Bonanno 2021; Kalisch et al. 2017). Daher wird angenommen, dass sich die Resilienzforschung von der Untersuchung einzelner Resilienzfaktoren lösen sollte (Schäfer et al. 2022). Es wird davon ausgegangen, dass nicht einzelne Faktoren, sondern übergeordnete Mechanismen der Schlüssel zum Verständnis der Resilienz sind (Schäfer et al. 2022; Bonanno 2021; Kalisch et al. 2015a).

Resilienzmechanismen sind von den Begriffen Resilienz und Resilienzfaktoren abzugrenzen. Bei ihnen handelt es sich um psychische, körperliche oder somatische Prozesse, die eine akute Stressreaktion optimal regulieren (Kalisch et al. 2024). Hierzu gehören beispielsweise aktive Bewältigungsstrategien. Dementsprechend beschreiben sie die Mechanismen hinter den Resilienzfaktoren und erklären, wie Resilienzfaktoren zu einem resilienten Outcome beitragen. Zum besseren Verständnis geben Kalisch et al. (2015a) folgendes Beispiel. Eine Person mit einer resilienzfördernden Persönlichkeit kann ein positives Outcome erzielen, weil sie aufgrund ihrer Persönlichkeit (Resilienzfaktor) dazu prädisponiert ist, Stressoren proaktiv

zu begegnen (Resilienzmechanismus). Hierfür konzentriert sie sich beispielsweise auf eine effektive Bewältigung der Stressoren. Die Person wäre dann insgesamt weniger Stressoren ausgesetzt und würde somit weniger psychische Probleme entwickeln. Ein derzeit diskutierter Resilienzfaktor ist der positive Bewertungsstil (Kalisch et al. 2015a).

Resilienzfaktoren stellen demnach eine Prädisposition oder eine Bedingung dar, die die Aktivierung der Resilienzmechanismen wahrscheinlicher macht (Kalisch et al. 2024). Im Hinblick auf die Entstehung stressbedingter Erkrankungen haben Resilienzfaktoren somit eine protektive Wirkung.

2.2.3 Positiver Bewertungsstil

Die Art und Weise, wie wir Situationen bewerten, bestimmt sowohl den Charakter als auch die Intensität der emotionalen Reaktion (Ellsworth und Scherer 2003). Die Bewertung selbst wird als der Prozess beschrieben, bei dem die Bedeutung eines Ereignisses beurteilt wird. Dabei wird auf Grundlage früherer Erfahrungen und des aktuellen Kontextes festgelegt, ob etwas als gut oder schlecht empfunden wird (Dixon et al. 2017). Dies geschieht unbewusst auf der Grundlage dreier Hauptdimensionen. Hierbei müssen das Ausmaß der Bedrohung, die Wahrscheinlichkeit und das Bewältigungspotenzial eingeschätzt werden (Kalisch et al. 2015a).

Verschiedene kognitive Prozesse können zur Bewertung einer Situation führen. Diese können sowohl unbewusst, nonverbal und implizit als auch verbal, bewusst und explizit sein (Kalisch et al. 2015a). Demnach ist die Entwicklung emotionaler Reaktionen bei akutem und chronischem Stress nicht direkt durch eine feste Reiz-Reaktions-Beziehung bedingt, sondern durch die individuelle situationsabhängige Bewertung und Interpretation der Situation (Lazarus und Folkman 1984). Die Distanzierung von einer bedrohlichen Situation oder den eigenen Gedanken und Gefühlen ist ein Beispiel für eine Möglichkeit, die Relevanz aufkommender externer oder interner Reize willentlich neu zu bewerten, zu reduzieren und damit emotionale Reaktionen zu dämpfen (Kalisch et al. 2015a; Kalisch et al. 2006). Diese Fähigkeit wird durch die Effektivität und Effizienz kognitiver und neuronaler Prozesse determiniert (Kalisch und Gerlicher 2014). Die Bedeutung von Bewertungs- und Neubewertungsprozessen spiegelt sich auch in der klinischen Psychosomatik und Psychotherapie wider. So ist die Veränderung von dysfunktionalen Denkmustern hin zu funktionalen Kognitionen ein wesentliches Merkmal verschiedener Psychotherapiestrukturen. Das Erlernen von Neubewertungsstrategien ist fest verankert in der kognitiven Therapie nach Beck (Beck 2005; Jong-Meyer 2018), der dialektisch-behavioralen (Lynch et al. 2007; Stiglmayr et al. 2006) und der psychodynamischen Therapie (Reck und Mundt 2002; Bateman und Fonagy 2010) sowie in weiteren modernen Verfahren der dritten Welle (Kahl et al. 2011).

Eine mögliche Bewertungsstrategie ist PAS. PAS beschreibt einen Bewertungsstil, der sich durch die Tendenz auszeichnet, bedrohliche Situationen grundsätzlich in gesundem Ausmaß

positiv zu bewerten, ohne dabei in unrealistische oder übertrieben optimistische Einschätzungen zu geraten. Er beeinflusst somit die Auswirkungen von Stress und negativen Lebenssituationen auf den Organismus (Kalisch et al. 2015a). Die Theorie hinter dem Resilienzfaktor stammt von Kalisch et al. (2015a) und wird mit dem Akronym PASTOR (engl. positive appraisal style theory of resilience [PASTOR]) definiert. PASTOR besagt, dass ein gesundes Outcome nach Stressorexposition auf einer positiven Bewertung potenzieller Stressoren beruht. Die positive Bewertung versetzt den Menschen in die Lage, über kognitive Prozesse unnötigen Stress zu vermeiden, Ressourcen zu erhalten und sich vor den negativen Auswirkungen von Trauma und chronischem Stress zu schützen. Grundlage dieser Theorie ist die Annahme, dass eine Person in ähnlichen Situationen in der Regel zu ähnlichen Bewertungen tendiert und daher durch typische Beurteilungstendenzen charakterisierbar ist.

Bewertungsstile gelten als stabil. Sie können jedoch durch bestimmte Erfahrungen oder gezielte Interventionen beeinflusst werden (Kalisch et al. 2015a; Kalisch et al. 2015b). Positive Bewertung im Sinne von PASTOR beschreibt explizit eine realistische positive Bedrohungseinschätzung und grenzt sich von negativen Bewertungen und Verarbeitungen wie Katastrophisierung, Pessimismus und wahrgenommener Hilflosigkeit ab. Gleichzeitig distanziert sich PAS von unrealistischen und wahnhaften Bewertungstendenzen, die zu blindem Optimismus, Selbstüberschätzung oder Bagatellisierung führen (Kalisch et al. 2015a). Auf die methodischen Unterschiede beider Konstrukte wurde bereits näher eingegangen. PAS setzt somit die Werte der Gefährdungseinschätzung bewusst auf ein Niveau, das die Gefährdung realistisch widerspiegelt oder sie sogar leicht unterschätzt (Petri-Romão et al. 2024a).

PAS, im Sinne von PASTOR, umfasst drei Prozessklassen. Die Prozessklassen beinhalten zum einen die bereits beschriebene positive Bewertung, zum anderen die positive Umbewertung und als drittes die Hemmung. Die Prozessklasse der positiven Umbewertung erklärt sich wie folgt: Stark belastende oder gar bedrohliche Situationen können zunächst nicht positiv bewertet werden, da der Körper unwillkürlich mit einer neuroendokrinen Aktivierung des sympathischen Nervensystems reagiert und in Alarmbereitschaft versetzt wird (siehe Kapitel 2.6). Erst im Anschluss kann die Stressreaktion durch Um- und Neubewertung reduziert werden (Kalisch et al. 2015a). PAS beschreibt also nicht nur die direkte positive Bewertung einer Situation, sondern auch die Veränderung der emotionalen Interpretation im Sinne einer positiven Neubewertung (Ochsner et al. 2002; Kalisch et al. 2015a). Die dritte Prozessklasse ist die Hemmung. Hemmung beschreibt die Unterdrückung konkurrierender und negativer Bewertungen und emotionaler Reaktionen und gilt als Unterstützung der Neubewertung (Kalisch et al. 2015a). Dies verdeutlicht, dass nicht nur das subjektive Stresserleben durch PAS beeinflusst werden kann, sondern auch die physiologische Reaktion reguliert wird, wodurch die mentale und physische Gesundheit auch langfristig gefördert werden kann

(Kalisch 2009; Kalisch et al. 2015a; Troy und Mauss 2011). Dies führte Troy und Mauss (2011) zu der Hypothese, dass eine positive Bewertung möglicherweise essenziell für ein resilientes Outcome sein könnte. Symptome wie Angst, Trauer, Wut und Ärger können langfristig vermieden werden (Kalisch et al. 2015a).

Frühere funktionelle Studien zur kognitiven Umbewertung liefern wichtige Einblicke in die Grundlagen der Emotionsregulation, sollten jedoch deutlich vom Konzept des PAS abgegrenzt werden, da die Umbewertung zwar eine der bereits erwähnten Prozessklassen beschreibt, aber nicht mit PAS gleichzusetzen ist und entsprechende funktionelle Studien daher keine unmittelbaren Aussagen über PAS ermöglichen.

Von besonderer Bedeutung ist die Stellung des Faktors gegenüber anderen Resilienzfaktoren. Kalisch et al. (2015a) postulieren eine vermittelnde Wirkung von PAS als kognitiven Faktor auf andere Resilienzfaktoren. Jeder emotionale Zustand basiert auf der individuellen Bewertung einer Situation. Resilienzfaktoren entfalten demnach ihre Wirkung und damit ihren Nutzen für die psychische Gesundheit erst durch ihre positive Bewertung. Als Beispiel nennen Kalisch et al. (2015a) den Umgang mit sozialer Unterstützung. Soziale Unterstützung wirkt erst nach einer positiven Bewertung als Resilienzfaktor, die beispielsweise darin bestehen kann, dass das Individuum weiß, dass es sich auf sein Umfeld verlassen kann. Eine negative und damit nicht resiliente Denkweise wäre über mögliche Konsequenzen nachzudenken, wie lange die Hilfe zur Verfügung stehen wird, wie der Betroffene dies wieder gut machen kann oder die Wahrnehmung der Unterstützung als Teil des eigenen Kontrollverlustes zu interpretieren. In diesem Fall könnte soziale Unterstützung nicht zu einem resilienten Outcome führen und würde somit nicht als Resilienzfaktor wirken.

PAS wird als gemeinsame Endstrecke der Resilienzfaktoren postuliert, in die alle Resilienzfaktoren direkt oder indirekt münden und über die sie ihre protektive Wirkung auf die psychische Gesundheit entfalten. Somit wird PAS als Mediator und entscheidender Schlüsselmechanismus in der Resilienzforschung angesehen (Kalisch et al. 2015a).

Ferner wird PAS als allgemeiner Resilienzfaktor postuliert. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass PAS vor den meisten potenziellen Funktionsstörungen schützt, die durch Stress hervorgerufen werden. Diese Annahme basiert auf der Idee, dass PAS pathologische Prozesse bereits in einem sehr frühen Stadium dämpft und die Reaktion von Körper und Gehirn verhindert, noch bevor sich Stressreaktionen manifestieren (Petri-Romão et al. 2024a).

Bestätigungen der PASTOR-Theorie gaben Veer et al. (2021) in Bezug auf die Coronavirus-19-Pandemie. Veer et al. (2021) untersuchten mögliche Resilienzfaktoren, die Resilienz während der psychisch belastenden Coronavirus-19-Pandemie unterstützen. In Bestätigung zu Kalisch et al. (2015a) erwies sich PAS als stärkster Resilienzfaktor in dieser spezifischen Stichprobe. Auch die mediierende Wirkung auf andere Resilienzfaktoren konnte bestätigt

werden, was die Bedeutung des PAS auch in spezifischen und besonders belastenden Situationen im Rahmen der Pandemie attestiert.

Zur Messung von PAS stehen zwei Skalen zur Verfügung (engl. positive appraisal style scale [PASS]). Die von Petri-Romão et al. (2024a) vorgestellte prozessorientiert PAS-Skala (PASS-process) beschreibt bewusste mentale Operationen und ist von der inhaltsorientierten PAS-Skala (PASS-content) abzugrenzen. PASS-content bezieht sich auf die Bedeutung, die einem Reiz oder einer Situation aufgrund individueller Ziele zugeschrieben wird. PASS-content ist somit das Ergebnis der Bewertungsprozesse, die im PASS-process abgebildet sind (Petri-Romão et al. 2024a). Um Augenmerk besonders auf die kognitive Verarbeitung zu legen, wurde in dieser Arbeit PASS-process verwendet.

Insgesamt ist PAS für die Resilienzforschung vor allem aufgrund der folgenden drei Punkte von besonderer Bedeutung: Erstens scheint PAS trotz seiner Stabilität veränderbar zu sein und bietet damit einen wichtigen Anhaltspunkt für Interventionen. Zweitens handelt es sich um einen Schlüsselmechanismus, der Auswirkungen auf eine Vielzahl weiterer Faktoren hat. Drittens ist PAS ein allgemeiner Faktor, der auf einer frühen Ebene auf das Stressnetzwerk einwirkt und bereits frühe Reaktionen unterdrücken kann. Aufgrund der Bedeutung des Resilienzfaktors, wird in dieser Arbeit die Untersuchung der neuronalen Korrelate von PAS auf struktureller Ebene vorgestellt.

TEIL II: Stress und dessen Auswirkung auf Körper und Gehirn

2.3 Morphometrie

Um Stress und Resilienz sowie die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen, konzentriert sich die Forschung derzeit auf die damit verbundenen Korrelate im Gehirn (Burt et al. 2016; Kalisch und Gerlicher 2014; Kampa et al. 2018; Leaver et al. 2018; Nilsen et al. 2016). Die Fortschritte der Neuroradiologie in den letzten Dekaden haben es ermöglicht, Anatomie und Funktion des Gehirns am lebenden Objekt zu untersuchen (Huggenberger et al. 2019). Durch den Einsatz hochauflösender MRT-Scanner konnten detaillierte Informationen zu anatomischen Gegebenheiten gewonnen werden.

Die Struktur des Gehirns verändert sich physiologisch durch Wachstum, Alter, aber auch aufgrund verschiedener Pathologien. Besonders auf dem Gebiet der neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen ist die Morphometrie ein wichtiger Bestandteil in Diagnostik und Forschung geworden (Greve 2011; Hutton et al. 2009; Fischl und Dale 2000). Eine kurze Definition gibt Greve: „Morphometrie ist die Untersuchung der Größe und Form des Gehirns und seiner Strukturen“ (2011). Zur Auswertung stehen unter anderem die am Ende der 1990er-Jahre entwickelten Verfahren der voxelbasierten Morphometrie (engl. voxel based morphometry [VBM]) und der oberflächenbasierten Morphometrie (engl. surfacebased morphometry [SBM]) zur Verfügung (Masami Goto et al. 2022). Letzteres ermöglicht die Bestimmung der CT und wird aufgrund seiner Vorteile in dieser Arbeit verwendet. Eine detaillierte Beschreibung beider Verfahren findet sich in Greve (2011).

Da beide Verfahren auf MRT-Aufnahmen beruhen handelt es sich um nicht-invasive und strahlungsfreie Verfahren, welche aus ethischer und gesundheitlicher Sicht demnach ideal für den Einsatz in klinischen Studien sind. Gleichzeitig muss man beachten, dass hierdurch beide Methoden von der Qualität der Aufnahmen limitiert sind. Geringe Kontrastunterschiede oder Bewegungsartefakte können weitere Auswertung erschweren. Zudem liefern sie keine Informationen über die Funktionalität oder Histologie bestimmter Regionen.

Im Gegensatz zum oberflächenbasierten Vorgehen sind voxelbasierte Methoden sehr effizient, gelten jedoch aufgrund der begrenzten Auflösung des Voxelgitters als weniger genau und robust (Acosta et al. 2009). Insbesondere Segmentierungen an Grenzflächen sind häufig ungenau, da jedem Voxel nur ein Gewebetyp zugeordnet werden kann (Ashburner und Friston 2000).

Ein weiterer Unterschied liegt in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Die mittels VBM berechneten Werte führen aufgrund von Modulationsschritten zu Ungenauigkeiten sowie zu einer erhöhten Falsch-Positiv-Rate bei statistischen Auswertungen (Greve und Fischl 2018). Besonders die Ergebnisse der Dichtemessung durch VBM sind schwer zu interpretieren, da sie aufgrund von Normalisierungsschritten Daten aus CT, Oberfläche, Faltung, Registrierung

und Intensität enthalten (Voets et al. 2008). Winkler et al. (2010) stellen fest, dass die CT ein besserer Indikator für die Zelldichte ist als das Volumen. Zudem sollen laut ihrer Untersuchung die Veränderungen des Gehirns durch äußere Einflüsse und Belastungssituationen präziser durch die CT als durch das Volumen erfasst werden können (Winkler et al. 2010).

Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die Art der Prozessierung und die daraus resultierende Verfügbarkeit. VBM ist ein einfaches, voll automatisiertes Verfahren zur strukturellen Messung, das ressourceneffizient und ubiquitär verfügbar ist (Ashburner und Friston 2000). Der vollautomatisierte Ansatz macht die Methode zwar unabhängiger vom Auswertenden, beeinträchtigt aber die Validität. Die SBM benötigt Korrekturen und Prozessierungen, auf welche im nächsten Kapitel genauer eingegangen wird, die einen hohen Zeitaufwand und eine gute Rechenleistung des Prozessors erfordern (Waters et al. 2019). Die erforderliche Prozessorleistung resultiert aus der Rekonstruktion der Oberflächen im dreidimensionalen Raum. Im Vergleich dazu handelt es sich bei VBM um einen einfachen Voxel-zu-Voxel-Vergleich. Um mit der SBM nach manuellen Korrekturen ein reproduzierbares und möglichst vom Auswerter unabhängiges Ergebnis zu erhalten, sind aufwendige Einarbeitungen und gute neuroanatomische Grundkenntnisse erforderlich. Insbesondere bei einer großen Probandenpopulation kann die manuelle Nachbearbeitung, aber auch die benötigte Prozessorkapazität schnell die Wirtschaftlichkeit eines Projektes gefährden (Waters et al. 2019).

Die manuelle Korrektur ist ein zeitaufwendiger und ressourcenintensiver Schritt, der oft als Hauptnachteil des SBM-Verfahrens angesehen wird. Obwohl diese Korrekturen theoretisch dazu beitragen sollen, die Präzision und Genauigkeit der Messergebnisse zu erhöhen, ist bislang unklar, ob sie tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf die statistischen Ergebnisse haben. Sollte sich herausstellen, dass manuelle Korrekturen keine wesentliche Beeinflussung der Ergebnisse bewirken, könnte dies die Anwendung von SBM erheblich vereinfachen und die Vorteile gegenüber anderen Verfahren deutlich verstärken. Dies würde nicht nur den Zeit- und Arbeitsaufwand reduzieren, sondern auch die Reproduzierbarkeit und Effizienz der Studien verbessern.

Vor diesem Hintergrund zielt diese Dissertation darauf ab, zu untersuchen, ob und inwieweit manuelle Korrekturen bei der Messung der CT notwendig sind. Durch eine vergleichende Analyse der Ergebnisse mit und ohne manuelle Korrekturen soll geklärt werden, ob der potenzielle Mehrwert die erheblichen zusätzlichen Ressourcen rechtfertigt. Diese Untersuchung ist entscheidend, um die methodologische Robustheit von SBM zu evaluieren und könnte weitreichende Implikationen für zukünftige Forschungsarbeiten in der Neuroanatomie und der Resilienzforschung haben.

2.3.1 Bestimmung der kortikalen Dicke

Zur Berechnung der CT mittels SBM sind mehrere Verarbeitungsschritte notwendig. Hierbei wird zunächst die Bildintensität normalisiert, anschließend erfolgen Registrierungsschritte in einen definierten Raum. Weiterhin werden im *skull stripping* alle extrazerebralen Strukturen wie Knochen, Augen, Skalp und Dura maskiert, sodass eine bereinigte Darstellung des Gehirns entsteht. Anschließend wird die Grenze zwischen weißer und grauer Substanz sowie zwischen grauer Substanz und hirnfremden Strukturen durch Kontrastunterschiede bestimmt. Hierfür wird im Schritt der *grey-white matter segmentation* ein dreidimensionales Netz konstruiert. Die resultierenden Grenzflächen werden als Oberflächen markiert (Fischl und Dale 2000; Desikan et al. 2006). Beide Hemisphären und Oberflächen werden getrennt modelliert (Clarkson et al. 2011). Diese Methode zeichnet sich durch eine hohe Genauigkeit und Robustheit gegenüber verschiedenen Scanner-Upgrades und Herstellern aus (Han et al. 2006). Die Bereiche der grauen Substanz werden anschließend topografisch nach anatomischen Atlanten oder im Rahmen eigener spezifischer ROIs klassifiziert. Im Anschluss kann die CT berechnet und statistisch ausgewertet werden. In Bereichen mit reduzierten Kontrastunterschieden oder in stark gekrümmten Bereichen wie an dünnen Gyri und auf gegenüberliegenden Seiten der Sulci kann es jedoch zu Fehlern in der automatischen Verarbeitung kommen, da die anatomischen Gegebenheiten hier schwer zu verfolgen sind (Clarkson et al. 2011; Scott et al. 2009; Lohmann et al. 2003).

Die Genauigkeit der Dickenmessung ist durch das Rauschen und die Qualität der zugrunde liegenden MRT-Daten begrenzt, was die Validität der Segmentierung beeinflusst. Anatomische Gegebenheiten werden gegebenenfalls nicht exakt abgebildet (Greve 2011; Good et al. 2001). Es ist zu beachten, dass der Kontrast der Gewebetypen und die Bildqualität der Aufnahmen über den Kortex beträchtlich variieren (Fischl und Dale 2000). Beispiele relevanter Regionen seien im Folgenden genannt: Insbesondere die primären sensorischen Areale neigen zu einer starken Myelinisierung, wodurch der Kontrastunterschied zwischen grauer und weißer Substanz hier gering ist (Fischl und Dale 2000). Aufgrund der Aufnahmebedingungen ist der Kontrast in basalen Regionen und im Hirnstamm gering, sodass sich die graue Substanz der Basalkerne nur wenig von der weißen Substanz unterscheidet (Good et al. 2001). Zudem ist die Sensitivität der Kopfspule bei der MRT zentral am höchsten, wodurch periphere Bereiche der Aufnahme ebenfalls nur einen geringen Kontrast aufweisen (Good et al. 2001). Aufgrund der Intensität des Knochenmarks und der Dura werden diese häufig fälschlicherweise in die Oberfläche der grauen Substanz eingeschlossen. Das Knochenmark des Schädels wird in manchen Fällen als weiße Substanz klassifiziert, was zur Beeinflussung beider Oberflächen führt (Waters et al. 2019). Wie in Viviani et al. (2017) ausführlich beschrieben, ist der Kontrastunterschied zwischen Dura mater, Pia mater, Blutgefäßen und grauer Substanz basierend auf T1-gewichteten *magnetization prepared rapid acquisition with*

gradient echoes (MPRAGE) Sequenzen gering, sodass die graue Substanz häufig überschätzt wird.

Bei FreeSurfer handelt es sich um die am häufigsten verwendete Software zur oberflächenbasierten Messung der CT (Laboratory for Computational Neuroimaging; Nakamura et al. 2011). Nach deren Empfehlungen werden in der Wissenschaft daher üblicherweise Korrekturen der Oberflächen vorgenommen (Laboratory for Computational Neuroimaging). Im Rahmen eines mehrstufigen Prozesses werden alle Schnittbilder einzeln visuell inspiziert und nachbearbeitet. Manuelle Korrekturen sollten von gut geschulten Untersuchenden mit großer Sorgfalt durchgeführt werden und nach erneuter Prozessierung erneut überprüft werden. Sie werden im zweidimensionalen Schnittbild vorgenommen und beeinflussen die gesamte dreidimensionale Konstruktion der Oberflächen. Korrekturen können je nach Qualität der Bilder unterschiedliche Ausmaße annehmen. Es sind sowohl Aufnahmen denkbar, bei denen keine Korrekturen erforderlich sind, als auch solche, bei denen im Rahmen der visuellen Kontrolle mehrere Korrekturschritte mit erheblichem Zeitaufwand durchgeführt werden müssen. Der durchschnittliche Arbeitsaufwand für manuelle Korrekturen beträgt etwa zwei Stunden pro Gehirn. Hinzu kommen die langen Bearbeitungszeiten der automatisierten Verarbeitung. Diese können je nach Programm und Kapazität des Servers bis zu vierzig Stunden pro Gehirn in Anspruch nehmen (Fogarty 2005).

Manuelle Korrekturen verbessern zwar die Validität der Oberflächenrekonstruktionen, jedoch ist ihr statistischer Nutzen Gegenstand laufender Forschung. So zeigten McCarthy et al. (2015), dass manuelle Korrekturen der weißen Substanz keinen signifikanten Einfluss auf das geschätzte Volumen haben. Sie verbessern zwar die Validität des Verfahrens, zeigten aber keinen signifikanten Einfluss auf die statistische Auswertung. Auch in der Studie von Waters et al. (2019), welche sich mit der Beeinflussung der Volumenmessung durch manuelle Korrekturen beschäftigte, ergab sich kein signifikanter Einfluss der Korrekturen auf die Korrelationen zwischen Volumen und neurokognitiven Aufgaben. Lediglich neun von 34 ROIs (26.5 %) wurden durch die Korrekturen signifikant verkleinert. Als besonders fehleranfällig klassifizierten Waters et al. (2019) parietale, frontale sowie cinguläre Regionen (Lobulus parietalis superior und inferior, posteriorer cingulärer Kortex, Isthmus, Precuneus, Gyrus precentralis und postcentralis, Gyrus frontalis superior, kaudale Anteile des Gyrus frontalis medius). Der Versuch den Arbeitsaufwand zu minimieren, indem korrekturbedürftige Aufnahmen anhand statistischer Ausreißer detektiert wurden, erwies sich als nicht ausreichend (Waters et al. 2019). In beiden Gruppen wurde ein beträchtlicher Anteil an Fehlern durch visuelle Inspektion gefunden, obgleich die Gruppe, welche durch statistische Ausreiser vorausgewählt wurde, deutlich mehr Fehler aufwies.

So kamen Waters et al. (2019) zu dem Schluss, dass Fehler bei der automatischen Oberflächengenerierung zwar als Störfaktoren die statistische Aussagekraft einer Studie beeinflussen könnten, die statistischen Ergebnisse in der Regel jedoch unbeeinflusst bleiben. Bei Projekten mit begrenzten Ressourcen könnte demnach der geringe Einfluss auf die Ergebnisse gegen die entstehenden Kosten abgewogen werden (Waters et al. 2019).

Ein Faktor, der den Nutzen manueller Korrekturen beeinflusst, ist die verwendete Softwareversion. Wie in Vahermaa et al. (2023) beschrieben, gibt es deutliche Unterschiede in der Genauigkeit der automatischen Segmentierung. Sie stellten fest, dass der Nutzen in der FreeSurfer Version 7.1.1 begrenzt ist, da sich die Genauigkeit über die verschiedenen Versionen verbessert hat (Vahermaa et al. 2023).

Die weitere Untersuchung des Nutzens manueller Korrekturen ist eine zentrale Fragestellung, die im Verlauf dieser Arbeit ausführlich behandelt wird und wichtige Einblicke in die Methodik und Interpretation unserer Ergebnisse liefert.

2.3.2 Einflussfaktoren der kortikalen Dicke

Bei der statistischen Auswertung der CT müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Einflussfaktoren werden im Folgenden kurz erläutert.

Hemisphäre. In verschiedenen Studien wurden Unterschiede im Volumen und der CT beider Hemisphären nachgewiesen, die mit der bekannten funktionellen Lateralisierung des Gehirns korrelieren. Die wohl bekannteste funktionelle Asymmetrie ist die linksseitige Lateralisierung der Sprach- und Sprechfähigkeiten, die Ende des 19. Jahrhunderts von Paul Broca und Carl Wernicke identifiziert wurde. Bei 90 % der Menschen liegen die Sprachzentren links lateralisiert vor (Huggenberger et al. 2019). Luders et al. (2006) beschrieben Unterschiede der CT von bis zu 15 %. Die meisten kortikalen Regionen wiesen eine linksseitige Lateralisierung auf, darunter Bereiche des anterioren Temporallappens, des Gyrus frontalis medius und des Lobulus parietalis superior. In Clustern des posterior-inferioren Temporallappens, des Gyrus frontalis inferior und in einem kleinen Cluster des Frontalpols fand sich eine rechtsseitige Lateralisierung (Luders et al. 2006). Bei der Emotionsverarbeitung wird eine Lateralisierung nach links vor allem bei neutral-positiven Emotionen diskutiert, während negativ-depressive Emotionen eher einer rechtsseitigen Lateralisierung folgen (Birbaumer und Schmidt 2019). Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Unterscheidung der Hemisphären bezüglich der Denkstrategien. Die rechte Hemisphäre soll eher Analogien nutzen und versucht eine räumliche Struktur zu entwickeln, was auch als analog-gestalthafte Informationsverarbeitung bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu spricht man bei der linken Hemisphäre von einer sequenziellen Informationsverarbeitung. Diese soll sich auf logische Widersprüche, Ursache-Wirkungs-Beziehungen sowie die kausale Verknüpfung von Sachverhalten konzentrieren

(Birbaumer und Schmidt 2019). Demnach begründen sowohl strukturelle als auch funktionelle Unterschiede die Berücksichtigung der Hemisphäre in statistischen Modellen.

Alter und Geschlecht. Innerhalb der kindlichen Entwicklung müssen Wachstum und Reifung in Anbetracht der CT berücksichtigt werden. Zwar können im Rahmen der neuronalen Plastizität toxische Schädigungen zur Atrophie des Kortex führen, jedoch kann eine Ausdünnung des Kortex auch als Korrelat der neurobiologischen Entwicklung gesehen werden. In diesem Ansatz spiegelt die Ausdünnung der Kortikalis neurobiologische Prozesse wider, die die neuronale Effizienz, Stabilität und zeitliche Präzision der neuronalen Verbindungen und Funktionen verbessern (Vijayakumar et al. 2014; Lewis et al. 1987). Unabhängig von der Körpergröße haben Männer im Durchschnitt ein größeres Gehirn als Frauen. Dieser Zusammenhang ist unabhängig von Körpergröße oder Hirnvolumen (Sowell et al. 2007). Die Datenlage bezüglich der CT ist jedoch teilweise widersprüchlich (Sowell et al. 2007). Die altersbedingte Reduktion der CT weist einen anterior-posterioren Gradienten auf. Dabei verzeichnen die frontalen und parietalen Regionen eine stärkere Abnahme als die temporalen und okzipitalen Regionen (Thambisetty et al. 2010). Mit zunehmendem Alter kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion der CT und des Hirnvolumens (Raznahan et al. 2010; Wierenga et al. 2014). Lemaitre et al. (2012) beschrieben eine Abnahme der CT im Schnitt um 0.004 mm jährlich bei einer durchschnittlichen CT von 2.46 mm. Dennoch zeigen Frauen in einer Altersspanne von sieben bis 87 Jahren in vielen Regionen und im Durchschnitt über den gesamten Kortex eine höhere CT als Männer (Sowell et al. 2007; Im et al. 2006). Das Geschlecht scheint hierbei einen größeren Einfluss auf das kortikale Volumen zu haben als auf die CT (Wierenga et al. 2014).

Zusammenfassend ist bei der statistischen Auswertung der CT zu beachten, dass die CT sowohl alters- als auch entwicklungsbedingte Veränderungen zeigt und sich auf beiden Hemisphären unterscheiden kann.

2.4 Präfrontaler Kortex

2.4.1 Definition

Der PFC stellt den Teil des Frontallappens dar, der rostral der prämotorischen Anteile liegt und sich bis zu den Brodmann-Arealen 44 und 45 im Gyrus frontalis inferior erstreckt (Thier 2012). Er wird auch als der menschlichste Anteil des Kortex bezeichnet (Thier 2012). Mit einem Anteil von 29 % ist er beim Menschen evolutionär am stärksten entwickelt. Im Vergleich dazu macht der PFC einer Katze nur 3.5 % des gesamten Kortex aus (Thier 2012). Über bidirektionale Verbindungen steht er mit nahezu allen kortikalen und subkortikalen Arealen im Kontakt, wobei insbesondere die mediodorsalen Kerne des Thalamus sowie das limbische System zu nennen sind (Thier 2012). Dies ermöglicht dem PFC kognitiv anspruchsvolle Aufgaben zu realisieren (Huggenberger et al. 2019). Sowohl die anatomischen Gegebenheiten

als auch die Folgen präfrontaler Läsionen sprechen dafür, dass die Funktionen des PFC insbesondere in der Verhaltenssteuerung und -modifikation liegen. Mit anderen Worten werden dem PFC die Aufgaben der kognitive Kontrolle und der exekutiven Funktionen zugeschrieben (Thier 2012).

2.4.2 Einteilung

Der PFC ist sowohl in funktioneller als auch in anatomischer Hinsicht in verschiedene Regionen unterteilbar, welche miteinander in Wechselwirkung stehen (Thier 2012). In der Literatur existiert jedoch keine genaue, standardisierte und allgemein akzeptierte Klassifizierung. Somit fehlt eine einheitliche Nomenklatur der einzelnen Regionen. Das Fehlen einer einheitlichen Klassifikation führt zu erheblichen Unterschieden in der Definition und Benennung von Subregionen, was die literaturübergreifende Forschung erheblich erschwert (Dixon et al. 2017).

Anatomisch lassen sich dorsale und ventrale Anteile abgrenzen, welche wiederum in mediale und laterale Anteile unterteilt werden können (dmPFC, dlPFC, vmPFC, vlPFC). Davon abzugrenzen ist der ACC. Sämtliche Regionen lassen sich weiter in die historisch gewachsenen Areale nach Brodmann unterteilen (Brodmann 1909). Eine weitere präzise Einteilung ergibt sich aus dem Desikan-Killiany Atlas, der unter anderem in den Analysen der Software FreeSurfer Verwendung findet (Desikan et al. 2006). Eine Auflistung aller Regionen ist im Anhang 1 zu finden. Die verwendeten präfrontalen Regionen werden in Tabelle 1 mit den anatomischen Regionen nach Desikan-Killiany verglichen und finden sich in Abbildung 1.

2.4.3 Entwicklung

Die hohe Komplexität des PFC und seine umfangreichen Aufgaben spiegeln sich auch in seiner individuellen Entwicklung und Histologie wider. Das menschliche Gehirn ist erst mit Mitte zwanzig voll entwickelt, wobei die Entwicklung des präfrontalen Kortex am spätesten abgeschlossen ist (Gruber et al. 2005; Casey et al. 2008; Arain et al. 2013). Histologisch befinden sich die Neurone mit der komplexesten neuronalen Struktur im Frontalpol (Travis et al. 2005). Über den gesamten Kortex hinweg wird das maximale Volumen zu Beginn der Pubertät erreicht (Gogtay et al. 2004). Im Vergleich dazu erreicht der dlPFC sein maximales Volumen erst gegen Ende der Pubertät und stellt somit die am spätesten vollständig entwickelte Region dar (Lenroot und Giedd 2006; Gogtay et al. 2004; Jurado und Rosselli 2007).

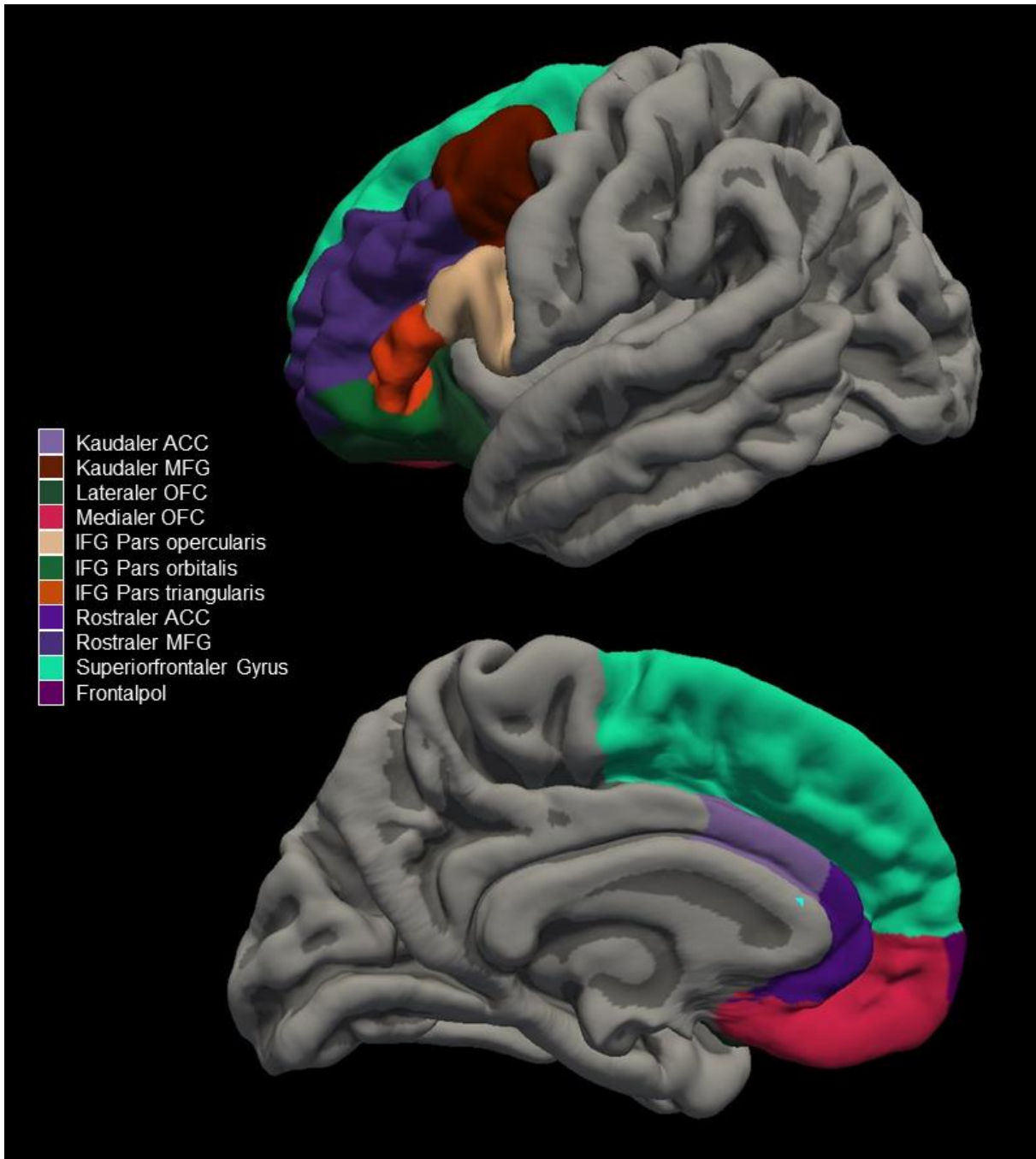


Abbildung 1: Präfrontale Regionen des Desikan-Killiany Atlas. ACC = anteriores Cingulum. MFG = Gyrus frontalis medius. OFC = orbitofrontaler Kortex. IFG = Gyrus frontalis inferior.

| Region nach Desikan-Killiany | | funktionell-anatomische Region |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| ACC | Rostrale Anteile | ACC |
| | Kaudale Anteile | |
| Gyrus frontalis superior | (<i>mediale Anteile*</i>) | dmPFC |
| | (<i>laterale Anteile*</i>) | dlPFC |
| Gyrus frontalis medius | Rostrale Anteile | |
| | Kaudale Anteile | |
| Gyrus frontalis inferior | Pars opercularis | vlPFC |
| | Pars triangularis | |
| | Pars orbitalis | |
| OFC | mediale Anteile | vmPFC |
| | laterale Anteile | |

*Tabelle 1: Übersicht der präfrontalen Regionen. Einteilung präfrontaler Regionen nach funktionell-anatomischen Aspekten und ihren Anteilen sowie anhand des Desikan-Killiany-Atlas mit Visualisierung der Überschneidungen und Unterscheidungen der Atlanten. ACC = anteriores Cingulum. OFC = orbitofrontaler Kortex. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex. dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex. vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex. vmPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex. *Mediale Anteile des Gyrus frontalis superior werden funktionell dem dmPFC und laterale Anteile dem dlPFC zugeordnet. Der Desikan-Killiany-Atlas unterscheidet diese Regionen jedoch nicht, was durch die eingeklammerten Begriffe verdeutlicht wird.*

2.4.4 Funktion

Wie bereits erwähnt, zählt der PFC als essenzielle Region höherer Funktionen. Er reguliert Verhalten, Handlungen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Emotionen und ermöglicht die Anpassung an neue Situationen (Huggenberger et al. 2019). Klinisch werden Kenntnisse zur Topografie in aktuellen Therapieansätzen bei schweren, therapieresistenten Depressionen genutzt. So führt die tiefe Hirnstimulation der Area subcallosa des Gyrus cinguli beispielsweise zu deutlichen Verbesserungen der Depressionssymptomatik (Kennedy et al. 2011).

Jedoch ist Vorsicht geboten bei einer zu streng hierarchischen Einteilung. Ebenso sollten funktionelle Einordnungen nicht als endgültig betrachtet werden (Dixon et al. 2017). Die Funktion des PFC beruht auf umfangreichen bidirektionalen Verbindungen zu sensorischen, motorischen und limbischen Kortexarealen und subkortikalen Regionen (Ullsperger und Derrfuß 2012; Huggenberger et al. 2019; Thier 2012). Darüber hinaus besteht eine umfangreiche Konnektivität zwischen den Regionen des PFC untereinander. All diese Verbindungen ermöglichen es dem Menschen, langfristige Pläne zu schmieden und Entscheidungen zu treffen (Arnsten 2009). Diese Komplexität zeigt sich in Läsionsstudien (Thier 2012). Läsionen im PFC führen zu unspezifischen Störungen, die den gesamten Kortex betreffen. Diese beeinträchtigen Planung, Handlungskontrolle und Motivation tiefgreifend und können Persönlichkeitsveränderungen zur Folge haben (Kopp et al. 2008). Läsionsstudien und funktionelle MRT-Studien legen nahe, dass verschiedene Regionen des PFC unterschiedliche sensorische und motorische Systeme steuern (Thier 2012). Es wird deutlich, dass die Aufgabe des PFC nicht nur darin besteht, einfache Verhaltensweisen und Neigungen zu steuern,

sondern es dem Individuum zu ermöglichen, sich an variable Situationen anzupassen und die Bedürfnisse des Organismus zu erfüllen (Thier 2012). Auf die Funktionen der einzelnen präfrontalen Regionen soll im Folgenden näher eingegangen werden. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass im Vergleich zur strukturellen Organisation bislang wenig Evidenz zur funktionellen Einteilung vorliegt (Kopp et al. 2008).

Laterale Regionen. Zu den Funktionen der lateralen präfrontalen Regionen gehören das Arbeitsgedächtnis und die Regulation untergeordneter Strukturen, welche als sogenannte Top-Down-Regulation beschrieben wird (Courtney et al. 1998). Dabei handelt es sich beispielsweise um subkortikale Regionen. Das Verhalten und die Handlungen eines Individuums werden auf Grundlage einer Kosten-Nutzen-Analyse beeinflusst, die sich an individuellen Zielen orientiert. Diese Funktion ist mit den anterioren Regionen des lateralen präfrontalen Kortex assoziiert (Jurado und Rosselli 2007; Miller und Cohen 2001; Koechlin et al. 2003; Arnsten 2009). Sie werden durch das funktionsspezifische Modell von Petrides und Baddeley (1996) beschrieben. Petrides ordnet dem vIPFC das aktive Abrufen von Informationen aus posterioren Regionen zu, während der dIPFC für Überwachungsprozesse zuständig ist. Dieses Monitoring ermöglicht es, aktuelle Ereignisse mit Inhalten des Arbeitsgedächtnisses in Beziehung zu setzen (Petrides und Baddeley 1996). Demnach scheint der dIPFC eine Rolle bei der zeitlichen Einordnung von Informationen zu spielen und für das kognitive Umdenken wichtig zu sein (Jurado und Rosselli 2007). Darüber hinaus gehören die Aufmerksamkeitskontrolle sowie die Steuerung von Gedanken und Handlungen zu den lateral gelegenen Funktionen (Arnsten 2009). Einige dieser Funktionen weisen eine lateralisierte Spezialisierung auf. Beispielsweise sind Regionen des rechten dIPFC eher für die Verhaltensüberwachung zuständig, während der linke dIPFC an der Verarbeitung verbaler Stimuli beteiligt ist (Jurado und Rosselli 2007).

Frontopolare Regionen. Über die Funktion des Frontalpoles ist wenig bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass er für die Erkennung externer Ereignisse und die Aufmerksamkeitssteuerung verantwortlich ist (Pollmann 2001).

Mediale Regionen. Der mediale PFC wird funktionell in ventromediale, rostromediale und dorsomediale Regionen unterteilt. Ergänzend können posteriore Anteile wie der präsupplementärmotorische und der supplementärmotorische Kortex unterschieden werden (Ullsperger und Derrfuß 2012). Insbesondere scheinen soziale Aspekte von den medialen Regionen beeinflusst zu werden. Die frontomedialen Bereiche werden mit internen Entscheidungsprozessen, der Repräsentation von Werten, der Verarbeitung von Emotionen sowie sozialen oder selbstreferenziellen Fragestellungen in Verbindung gebracht (Ullsperger und Derrfuß 2012). Der mediale PFC zeigt eine Aktivierung bei der Emotionsverarbeitung unabhängig der spezifischen Emotionsart. Daher wird er als entscheidende Region für die

generelle und kognitiv anspruchsvolle Bewertung und Regulation von Emotionen betrachtet (Kalisch et al. 2006; Phan et al. 2002). Die Emotionsregulation scheint eher orbital und medial lokalisiert zu sein und spielt eine wichtige Rolle bei der Steuerung höherer Funktionen (Bechara et al. 2000; Fuster 2000). So haben Experimente an Affen gezeigt, dass orbitofrontale Regionen die Aktivität der Amygdala und damit die Verarbeitung emotionaler Reaktionen maßgeblich beeinflussen können (Ghashghaei und Barbas 2002). Der dmPFC scheint an Wahrnehmung, Bewertung und Ausdruck von Emotionen beteiligt zu sein und gemeinsam mit dem vmPFC empathisches Verhalten zu steuern (Etkin et al. 2011; Saxe 2006). Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Abwägungen scheinen aversive Stimuli mit der Aktivität im lateralen OFC und appetitive Reize mit der Aktivität im medialen OFC zu korrelieren (Kringelbach 2005).

ACC. Als Teil des limbischen Systems ist der ACC maßgeblich an der Emotionsregulation beteiligt (Etkin et al. 2011; Trepel 2022). Dabei scheint der ACC sowohl Empfindungen, Entscheidungen als auch Verhalten zu beeinflussen (Heilbronner und Hayden 2016). Im Rahmen der Handlungssuppression beeinflusst er impulsive Verhaltensweisen, die unter anderem im Kontext des Substanzmissbrauchs eine bedeutende Rolle spielen. So zeigte sich bei kokainabhängigen Probanden eine deutliche Aktivitätsminderung im rostralen ACC als Zeichen einer reduzierten Kontrollfähigkeit (Li und Sinha 2008). Schädigungen im Cingulum können schwere Persönlichkeitsveränderungen zur Folge haben. Betroffene zeigen einen Mangel an psychomotorischem und lokomotorischem Antrieb, welcher sich in Form von Abgestumpftheit und Gleichgültigkeit äußert (Trepel 2022).

Zusammenfassend befinden sich Regionen, die an der Regulation von Emotionen beteiligt sind, ventral und medial, während Regionen, die die Kontrolle von Gedanken und Handlungen ausüben, eher dorsal und lateral lokalisiert sind. (Arnsten 2009). Erst das weitreichende neuronale Netzwerk des PFC ermöglicht es, Entscheidungen zu treffen und Pläne zu entwerfen, wobei eine funktionelle Einteilung aufgrund der umfangreichen Konnektivität und der neuronalen Plastizität nur als relativ zu werten ist (Arnsten 2009; Dixon et al. 2017). Die Funktionen der Regionen sind als relative und hochflexible funktionelle Spezialisierung zu verstehen (Dixon et al. 2017).

2.5 Physiologische Wirkung von Stress

Das autonome Nervensystem (ANS) reguliert lebenswichtige Funktionen wie Atmung, Verdauung und das Herz-Kreislauf-System und umfasst den Sympathikus, den Parasympathikus und das enterische Nervensystem. So sorgt es für die Homöostase zwischen aktivierenden und deaktivierenden Faktoren des Körpers wobei Sympathikus und Parasympathikus häufig als Gegenspieler agieren. Ihre Aktivität variiert je nach Situation. In Ruhe dominiert der Parasympathikus, während bei Stress der Sympathikus aktiviert wird

(Dawans und Heinrichs 2017). Es arbeitet weitgehend autonom, das heißt ohne bewusste Kontrolle. Allerdings können sowohl äußere Einflüsse wie Umweltfaktoren als auch gezielte Interventionen Einfluss nehmen.

Die Auswirkungen von Stress auf den Organismus und das ANS sind vielfältig. Sapolsky (2010) definiert die Reaktion auf einen Stressor als „eine Reihe von hormonellen und neuronalen Anpassungen im Körper, die dazu dient, die Homöostase wiederherzustellen“. Besonders endokrine und neurobiologische Mediatoren des vegetativen Nervensystems spielen eine Rolle.

Stress wirkt als Effektor auf verschiedene Systeme wie den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das Gehirn (McEwen 2000a). Evolutionär musste sich der Organismus in Anbetracht eines Stressors auf eine überlebenswichtige Kampf- oder Fluchtreaktion vorbereiten. Als Beispiel sei hier die Flucht vor einem Raubtier zu nennen. Um Körperfunktionen dahingehend anzupassen, werden die neuroendokrine Stressachsen, die HPA- sowie die SAM-Achse aktiviert, welche die Basis unserer Stressreaktion darstellt (McEwen 2000a).

Im Folgenden sei auf die HPA-Achse näher eingegangen. Ihre Hormonsynthese und Hormonausschüttung folgt einem zirkadianen Rhythmus und unterliegt der Regulation durch externe und interne Stressfaktoren, die zu einer Verstärkung der Hormonausschüttung führen können (Jänig und Birbaumer 2019; Claes 2004b). Die erste Instanz der HPA-Achse, der Hypothalamus, befindet sich anatomisch als Teil des Diencephalons an der Hirnbasis, ventral des Thalamus, umgibt den dritten Ventrikel und steht über den Hypophysenstiel in direkter Verbindung mit der Hypophyse (Bätge et al. 2018; Jänig und Baron 2019). Er fungiert als zentrales Steuerungssystem für vegetative und endokrine Prozesse und übernimmt die Regulation lebenswichtiger Körperfunktionen (Jänig und Baron 2019). In einem seiner Kerngebiete, dem Nucleus paraventricularis, synthetisiert er in parvozellulären Neuronen das Peptidhormon Corticotropin-releasing Hormon (CRH), welches das erste Hormon der HPA-Achse darstellt.

Wie bereits erwähnt unterliegt die CRH-Sekretion zirkadianen Schwankungen, wobei die basale Sekretion ihr Maximum in den frühen Morgenstunden erreicht. Darüber hinaus wird die Ausschüttung über die Aktivierung des limbischen Systems, vor allem über die Amygdala, durch psychische und physische Erregungszustände aktiviert (Jänig und Baron 2019; Paschke 2018; Jänig und Birbaumer 2019; Bätge et al. 2018). Dazu gehören zum Beispiel Schmerz, Angst und Stress. CRH wirkt als Neurotransmitter direkt auf sympathische Zentren im Hirnstamm, wodurch die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark verstärkt wird (Paschke 2018; Jänig und Baron 2019). Die Hauptwirkung von CRH besteht in der Aktivierung der nächsten Instanz der HPA-Achse, der Hypophyse.

Die Hypophyse liegt eingebettet in die Sella turcica, wobei ihre Größe sehr variabel ist. Ihr Gewicht liegt unter einem Gramm. Funktionell unterscheidet man die Adenohypophyse von der Neurohypophyse (Bätge et al. 2018). Über das hypophysäre Pfortadersystem gelangt das CRH zu den kortikotropen Zellen der Adenohypophyse, welche daraufhin die Synthese des Prohormons Proopiomelanocortin steigern. Aus diesem werden sieben Peptidhormone abgespalten, unter anderem das Hormon Adrenocorticotropin (ACTH).

ACTH stellt das nächste Hormon der HPA-Achse dar. Es stimuliert die Nebennierenrinde, die daraufhin Glukokortikoide und, in geringen Mengen, Mineralokortikoide und Androgene synthetisiert. Außerdem beeinflusst es indirekt die Produktion von Insulin (Southwick et al. 2005; Lang und Föller 2019; Bätge et al. 2018; Pape et al. 2018).

Glukokortikoide gehören zu den Kortikosteroiden, einer Klasse von katabolen Steroidhormonen, die wichtige Körperfunktionen beeinflussen. Eine passende Kurzbeschreibung der Glukokortikoide geben Lang und Föller (2019): „Glukokortikoide dienen in erster Linie der mittel- und längerfristigen Bereitstellung von Energiesubstraten, um den Körper in die Lage zu versetzen, physischen und/oder psychischen Stress zu überstehen“ (Lang und Föller 2019).

Aufgrund ihrer katabolen Wirkung spielen sie eine Rolle bei der biologischen Reaktion des Körpers auf Stress, indem sie Energiesubstrate bereitstellen. Durch die Stimulation der Gluconeogenese, der Lipolyse, der Glukagonsekretion, der Proteolyse und der Katecholaminsynthese sowie durch die Hemmung der Insulinsekretion mobilisieren Glukokortikoide die im Körper gespeicherten Energiereserven, was zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führt (Bätge et al. 2018). Glukokortikoide fördern die Gerinnbarkeit des Blutes und beeinflussen das Immunsystem, indem sie in niedriger Konzentration die Migration von Entzündungszellen begünstigen (McEwen 2000a). Zudem verstärken sie die Magensäuresekretion und hemmen die Durchblutung des Verdauungstraktes (Jänig und Baron 2019). In den Gefäßen und am Herzen intensivieren sie die Wirkung der Katecholamine, was zu einer Vasokonstriktion in den peripheren Gefäßen sowie zu einer positiven Kraftsteigerung am Herzen führt. Gleichzeitig erhöhen Glukokortikoide das Blutvolumen durch Stimulation der Mineralokortikoidrezeptoren und Hemmung der Ausschüttung des antidiuretischen Hormons.

Die HPA-Achse unterliegt einer eigenständigen Kontrollfunktion. Durch negative Rückkopplungsschleifen führen Glukokortikoide und ACTH zu einer Reduktion der CRH-Sekretion, wodurch überschießende Reaktionen vermieden werden (Jänig und Baron 2019).

Die SAM-Achse, die bei Stressorexposition durch die zentrale Aktivierung des Sympathikus angesteuert wird, führt einerseits zu einer direkten Signalübertragung an die Organe und andererseits zur Stimulation des Nebennierenmarks, wodurch die Katecholamine Adrenalin

und Noradrenalin freigesetzt werden. Diese Aktivierung versetzt den Körper innerhalb von Sekunden in einen Alarmzustand: Die Herz- und Atemfrequenz steigt, die Durchblutung der Muskeln nimmt zu, Energiereserven werden mobilisiert, während nicht akut notwendige Funktionen, wie Verdauung, gehemmt werden (Dawans und Heinrichs 2017). Zeitlich gesehen, ist die elektrochemisch gesteuerte SAM-Achse deutlich schneller als die hormonell gesteuerte HAP-Achse (Dawans und Heinrichs 2017).

Der Gegenspieler des Sympathikus, der Parasympathikus, insbesondere der Nervus vagus dominiert unter Ruhebedingungen. Unter Stressorexposition sinkt sein Einfluss und der Sympathikus wird gestärkt (Birbaumer und Schmidt 2019). Eine dauerhaft verminderte vagale Aktivität unter chronischer Stressorexposition ist mit negativen gesundheitlichen Folgen verbunden, auf welche im Folgenden eingegangen wird (Dawans und Heinrichs 2017).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Aktivierung der HPA-Achse und SAM-Achse den Körper optimal auf eine zu erwartende Kampf- oder Fluchtreaktion vorbereitet. Glukokortikoide und Katecholamine mobilisieren Energiereserven, reduzieren den Energieverbrauch vegetativer Prozesse und bereiten den Körper auf mögliche Verletzungen im Kampf vor. Die Wirkungen der Stressachsen sind daher in akuten Stresssituationen überlebenswichtig.

2.6 Stress als transdiagnostischer Risikofaktor

2.6.1 Allostase und allostatistische Last

Stresshormone sind für die Anpassung und die Aufrechterhaltung wichtiger Körperfunktionen und das Überleben unentbehrlich. Sie können jedoch über längere Zeiträume Schäden verursachen und Krankheitsprozesse beschleunigen (McEwen 2000a). Hierbei zählt chronischer Stress als ein transdiagnostischer Risikofaktor, da er das Risiko für die Entstehung einer Vielzahl psychischer Störungen erhöht. Das bedeutet, dass chronischer Stress nicht nur eine spezifische Erkrankung begünstigt, sondern zur Entwicklung unterschiedlicher psychischer Probleme beitragen kann, wie zum Beispiel Angststörungen, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (Lynch et al. 2021).

Der Organismus kann das Gleichgewicht physiologischer Parameter und Funktionen, die sogenannte Homöostase, nur durch ständige Regulationsprozesse an die gegebenen externen Anforderungen anpassen. Ein Prozess, der als Allostase bezeichnet wird. Allostase beschreibt die „Aufrechterhaltung der Stabilität durch Veränderung“ (Schulz et al. 2005). Der Begriff leitet sich von den griechischen Worten *allo* für variabel und *stase* für stehend ab und ist auf die Arbeit von Sterling und Eyer (1988) zurückzuführen.

Bei dem Modell der Homöostase liegt der Schwerpunkt auf sich selbst korrigierenden negativen Rückkopplungsschleifen, die sämtliche physiologischen Parameter im Gleichgewicht halten (Sterling und Eyer 1988). Die Allostase ist eine wesentlich komplexere

Regulationsform als die Homöostase, da sie nicht nur lokale Rückkopplungen, sondern den gesamten Organismus einbezieht (Sterling und Eyer 1988). In allostatistischen Systemen wird der gewünschte Sollwert an äußere Anforderungen angepasst. Die Allostase sorgt für eine kontinuierliche neuronale und neuroendokrine Neubewertung und Anpassung um eine effektive Nutzung der vorhandenen Ressourcen zu ermöglichen (Sterling und Eyer 1988). Sie sind also protektiv und anpassungsfähig (Schulz et al. 2005).

Im Bereich der Stressforschung ist die Arbeit McEwen und Stellar (1993) von besonderer Bedeutung. Sie führten den Begriff der allostatistischen Last im Zusammenhang mit der Entstehung stressbedingter Erkrankungen ein. Die Erklärung des allostatistischen Systems allein genügt nicht, um die negativen Folgen langfristiger Stressbelastung abzubilden. Wenn der Körper über einen längeren Zeitraum hinweg ständig mit Stressoren konfrontiert wird, passt er sich physiologisch an, um mit diesen Belastungen umzugehen. Diese Anpassungsprozesse können jedoch zu langfristigen Veränderungen in verschiedenen Systemen des Körpers führen.

Der Zustand, in dem diese andauernden Anpassungen auftreten, wird als allostatistischer Zustand bezeichnet (McEwen und Stellar 1993). Dieser ist definiert als eine chronische Abweichung der Regulationssysteme mit Etablierung eines neuen Sollwertes (Koob und Le Moal 2001). Zunächst bezeichnet der allostatistische Zustand eine rein adaptive Reaktion (McEwen und Stellar 1993). Allostatistische Zustände können jedoch auf Dauer zu Verschleiß und Abnutzung des Systems führen, das Funktionsniveau sinkt. Die daraus resultierenden Kosten der ständigen Anpassungsleistungen, das heißt die Abnutzungseffekte, werden als allostatistische Last bezeichnet (McEwen und Stellar 1993). Dauert diese Belastung an oder kommen weitere Faktoren hinzu, gerät das allostatistische System ins Wanken, die allostatistische Last nimmt weiter zu.

Das kumulative Ergebnis der allostatistischen Last führt durch Abnutzung des Körpers und des Gehirns zu negativen Folgen für das Individuum. Diese werden als allostatistische Überlast bezeichnet. Pathophysiologische Prozesse werden initiiert, Krankheiten entstehen (McEwen 2004). Eine hohe allostatistische Last wird mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Gesundheitsprobleme in Verbindung gebracht, einschließlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, immunologischen Problemen, neurologischen Störungen (McEwen 2004).

Zum besseren Verständnis kann dies beispielhaft wie folgt veranschaulicht werden: Ist der Körper Stress ausgesetzt, passt er sich durch Erhöhung der Katecholaminsynthese den neuen Gegebenheiten an. Der Blutdruck steigt (Allostase). Bei chronischer Stressbelastung kommt es zu einer dauerhaften Erhöhung (allostatistischer Zustand), was zu einer Belastung des Kreislaufsystems führt (allostatistische Last). Langfristig können kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall die Folge sein (allostatistische Überlast) (McEwen 2016).

Während kurzfristige Effekte von Stressmediatoren adaptiv und somit für Anpassungsprozesse wichtig sind (Allostase), münden längerfristige tonische Veränderungen (allostatischer Zustand) in Abnutzungen und Überlastungen (allostatische Last) mit negativen Folgen für das Individuum. Das Risiko stressbedingter Erkrankungen steigt (allostatische Überlast).

2.6.2 Folgen der allostatistischen Überlast

Das Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer neuronaler Aktivierung gerät durch chronische allostatistische Beanspruchung ins Wanken. Der sympathische Anteil gewinnt an Stärke, die ständig aktivierte SAM- und HPA-Achse führen zu erhöhten Kortison- und Katecholaminkonzentrationen. Der Organismus wird geschädigt. Die allostatistische Überlast führt zu einem dauerhaften Anstieg der Glukokortikoide und begünstigt zahlreiche psychische, aber auch physische Erkrankungen.

Im Folgenden werden einige Effekte und daraus resultierenden Risiken erläutert. Durch die bereits beschriebene Herzkraftsteigerung und Vasokonstriktion steigt der Blutdruck. Es kommt zu einer dauerhaften Überlastung der Gefäßwände (Lang und Föller 2019). Dies wird durch die mineralokortikoide Wirkung der Glukokortikoide verstärkt, welche einen Anstieg des Blutvolumens zur Folge hat (Lang und Föller 2019). Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose und Herzinsuffizienz steigt (McEwen 2000a).

Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese wird die Durchblutung des Gastrointestinaltrakts verringert. Gleichzeitig wird die Schleimproduktion im Magen gemindert und die Stimulierung der Magensäuresekretion induziert. Unter dem dauerhaften Einfluss von Glukokortikoiden verliert die Magenschleimhaut somit ihre natürliche Schutzbarriere, was langfristig das Risiko für Magenulzera erhöht (Lang und Föller 2019).

Glukokortikoide unterdrücken die Immunabwehr über verschiedene Mediatoren (Bätge et al. 2018). Zum einen hemmen sie die Bildung wichtiger Immunzellen wie eosinophiler und basophiler Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten, zum anderen vermindern sie die Speicherfähigkeit von neutrophilen Granulozyten an Endothelzellen (Lang und Föller 2019). Darüber hinaus beeinträchtigen sie die Synthese und Sekretion von Entzündungsmediatoren. Zu nennen sind hier Prostaglandine, Interleukine, Histamin und Serotonin. Des Weiteren führt die Beeinflussung der Zellteilung zu Störungen der Regeneration und Wundheilung (Lang und Föller 2019). Dauerhaft erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen führen zu einem Anstieg des freien Dexamethason, welches dosisabhängig das Immunsystem supprimiert und die Infektanfälligkeit erhöht (Dhabhar und McEwen 1999).

Ferner fördern hohe Konzentrationen an Glukokortikoiden im Blut den Knochenabbau und begünstigen die Entstehung von Osteoporose. Glukokortikoide reduzieren die Expression des Kalzitriolrezeptors und vermindern so die intestinale Aufnahme von Kalzium und Phosphat.

Zudem hemmen sie die Aktivität der Osteoblasten, wodurch der Knochenaufbau supprimiert wird. Gleichzeitig fördern sie den Knochenabbau, indem Osteoklasten aktiviert werden (Lang und Föller 2019).

Auch psychische und psychosomatische Veränderungen können die Folge von Stressreaktionen sein. So führen Stresshormone zu Veränderungen der emotionalen Befindlichkeit, des Verhaltens sowie zu Einschränkungen kognitiver Funktionen. Denkprozesse werden irrational und verlieren an Produktivität (Cohen 2000). Hohe CRH-Spiegel korrelieren mit dem Auftreten von Depressionen, Anorexia nervosa, Panikstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen (Claes 2004a). So konnte bei der Hälfte der Patienten mit Depressionen eine verstärkte Aktivität der HPA-Achse gezeigt werden (Southwick et al. 2005). Ebenso wurden bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden nach einem Trauma höhere basale Noradrenalin Spiegel nachgewiesen (Geraciotti et al. 2001). Des Weiteren fördert Stress die Entwicklung von Suchterkrankungen (Plurphanswat et al. 2017).

Eine weitere Wirkung der Stresshormone hat direkten Einfluss auf die Struktur und die Funktion des Gehirns. Eine Atrophie des Gehirns und der Verlust von Neuronen als Reaktion auf Stress kann anhand verschiedener Mechanismen erklärt werden (Duman et al. 2000). Es wird vermutet, dass strukturelle Veränderungen des Gehirns durch den Spiegel der Stresshormone beeinflusst werden. Beispielsweise steuern Glukokortikoide durch die Suppression des Immunsystems die Konzentrationen des Wachstumsfaktors BDNF (engl. Brain-Derived Neurotrophic Factor), welcher das Wachstum und die Differenzierung der Neuronen beeinflusst (Pruessner et al. 2017; McEwen und Akil 2020). Ein reduzierter BDNF-Spiegel supprimiert die neuronale Plastizität und kann zum Verlust von Neuronen führen (Duman et al. 2000). Studien zeigen, dass eine erhöhte Stressorexposition eine Verringerung der Stoffwechsellkapazität der Neuronen zur Folge hat, welche auf einer Reduktion der Glukoseaufnahme der Zellen unter dem Einfluss der Glukokortikoide beruht (Duman et al. 2000).

Der neurotoxische Effekt von Glutamat im Rahmen des Konzepts der Exzitotoxizität wird als ein zentraler Mechanismus hinter der stressbedingten Atrophie diskutiert (Duman et al. 2000; McEwen 1999). Exzitotoxizität beschreibt die toxische Wirkung des exzitatorischen Neurotransmitters L-Glutamat, die bei erhöhten extrazellulären Konzentrationen auftritt. Dies führt zur Depolarisation von Neuronen, wodurch Elektrolytbewegungen das osmotische Gleichgewicht stören können. Die Folge ist ein nekrotischer Zelltod, verursacht durch Zellschwellung, Lyse und die Aktivierung zahlreicher Enzyme. Dieses Konzept wird nicht nur bei der Stressforschung, sondern auch bei der Entstehung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen als pathogenetischer Mechanismus diskutiert (Meyer 2004).

Chronischer Stress verstärkt diesen Effekt, indem er eine verlängerte Glutamatfreisetzung begünstigt, insbesondere im Hippocampus, was die Funktion und Plastizität von Glutamatrezeptoren beeinträchtigt. Besonders der präfrontale Kortex (PFC) zeigt sich empfindlich gegenüber diesen Veränderungen die Zellfunktionen, Morphologie und Stoffwechsel betreffen können. Dies führt zu Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitskontrolle und wird mit der Entstehung stressbedingter psychischer Erkrankungen in Verbindung gebracht (Popoli et al. 2011).

Eine weitere Theorie der monoaminabhängigen neuronalen Atrophie erklärt sich durch die erhöhte Anfälligkeit gegenüber anderen Noxen. Aufgrund der glukokortikoidbedingten Vulnerabilität werden Neurone anfälliger für Schädigungen beispielsweise durch Hypoxie, Hypoglykämie oder viralen Infektionen (Duman et al. 2000).

Nachfolgend werden die durch Stress hervorgerufenen Veränderungen des Gehirns am Beispiel des Hippocampus und ihre Assoziation mit psychischen Erkrankungen kurz beschrieben. Der Hippocampus, als Teil des limbischen Systems, weist eine ausgeprägte neuronale Plastizität auf. Seine Funktion liegt in der Beeinflussung von Lernprozessen und Gedächtnis. Als Folge der hormonellen Stressreaktion kommt es zu strukturellen Veränderungen mit Umbau neuronaler Strukturen und Verlust von Neuronen (Sapolsky 2010; Lupien et al. 1998). Die daraus resultierende Atrophie wird mit Depressionen (Claes 2004b), posttraumatischen Belastungsstörungen, emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen vom Borderline-Typ, Essstörungen und Angststörungen in Verbindung gebracht (McEwen 2007). Auch eine Korrelation zwischen hippocampalem Volumen und Depressionen konnte in Studien nachgewiesen werden (Bremner et al. 2000).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wiederholte oder chronische Stressbelastung über eine Aktivierung der HPA- und SAM-Achse langfristig zur Entwicklung von körperlichen, psychischen und psychosomatischen Erkrankungen führen kann, die häufig mit weiteren Begleiterkrankungen einhergehen. Ungesunde Lebensgewohnheiten wie Nikotin- oder Alkoholkonsum werden begünstigt. So erhöht beispielsweise Nikotinmissbrauch das Risiko für Depressionen und für kardiovaskuläre Erkrankungen. Es entsteht eine Spirale sich gegenseitig verstärkender stressassoziierter Erkrankungen (Cohen 2000).

Die genaue Erforschung von Resilienzfaktoren und deren Beeinflussung der psychischen Gesundheit und des Gehirns, wie in dieser Arbeit untersucht, könnte langfristig einen bedeutenden Beitrag zur Förderung der psychischen Gesundheit leisten und dabei helfen, die Auswirkungen von chronischem Stress und das individuelle Entstehen der allostatischen Überlast zu mindern.

2.7 Der präfrontale Kortex in Stressreaktionen

Unter stressfreien Bedingungen reguliert der PFC mithilfe seiner zahlreichen Verschaltungen Verhalten, Gedanken und Emotionen. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, kann er durch umfangreiche Regulationsprozesse sowohl neuroendokrine Prozesse als auch seine eigene Funktionsleistung beeinflussen. Dazu bestehen direkte Verbindungen zu noradrenalinproduzierenden Zellen des Locus coeruleus im Hirnstamm sowie zu dopaminergen Zellen der Substantia nigra, wodurch die Ausschüttung von Monoaminen beeinflusst wird (Arnsten 2009). Da der PFC für seine optimale Funktion auf die richtige Konzentration von Monoaminen angewiesen ist, bestimmt er seine eigene Aktivität. Die Wirkung von Noradrenalin und Dopamin auf den PFC folgt einer umgekehrten U-Form. Bestimmte Basiskonzentrationen sind notwendig, um den PFC in einen wachen und funktionsfähigen Zustand zu versetzen (McCormick et al. 1991). Sowohl niedrige als auch zu hohe Konzentrationen haben Folgen für das Arbeitsgedächtnis (Arnsten 2009; McCormick et al. 1991).

Auch die Sekretion von Hormonen der HPA-Achse unterliegt dieser Regulation (Diorio et al. 1993). Daraus resultierende Veränderungen des Glukokortikoidspiegels beeinflussen die Ausschüttung von Monoaminen (Gründemann et al. 1998; Bätge et al. 2018). Die Kontrollfunktion des PFC verliert in Stresssituationen an Stärke. Bereits eine geringe akute Stressorexposition beeinflusst seine Funktion (Murphy et al. 1996). Ist unser Körper Stressoren ausgesetzt, aktiviert die Amygdala direkt stressassoziierte Bahnen im Hippocampus und im Hirnstamm. Hohe Dosen an Monoaminen werden freigesetzt. Die Funktion der Amygdala wird verstärkt (Roozendaal et al. 2002). Die Regulation des Netzwerks erfolgt nicht mehr durch den PFC (*top-down*), sondern durch untergeordnete sensorische Zentren (*bottom-up*), was zu einer Schädigung der präfrontalen Funktion führt (Arnsten 2009). Störungen der Affektkontrolle, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses sind bei chronischer Stressorexposition die Folge (Buschman und Miller 2007; Arnsten 2009). Reaktionen erfolgen eher unkontrolliert, emotional und reflexartig. In Akutsituationen ist dies hilfreich. Ein reflektorisches Handeln kann in Gefahrensituationen überlebenswichtig sein, da es schnelles Agieren ermöglicht. Es beeinträchtigt jedoch die Entscheidungsfähigkeit, überlegtes und kontrolliertes Verhalten ist nur noch eingeschränkt möglich (Arnsten 2009). Diese Einschränkung der Affektregulation ist von zentraler Bedeutung für die Pathophysiologie vieler psychiatrischer Erkrankungen. Zu nennen sind Suchterkrankungen und Essstörungen (Li und Sinha 2008).

Durch neuronale Plastizität ist das Gehirn in der Lage, sich an äußere Umstände anzupassen. Dies führt nicht nur zu funktionellen, sondern auch zu strukturellen Veränderungen der Hirnstruktur, welche sowohl funktionell, histologisch als auch makroskopisch nachweisbar sind (Davidson und McEwen 2012). Beispielsweise führt intensives Lernen, das sogenannte

Gehirntraining, zu einer aktivitätsabhängigen Zunahme der grauen Substanz in definierten Gehirnregionen (Draganski et al. 2006). Angesichts kritischer LE und chronischer Stressorexposition kommt es zu strukturellen Umbauten und neuronalen Reorganisationsprozessen, insbesondere im PFC (Davidson und McEwen 2012). Bereits eine kurze Stressorexposition hat einen präfrontalen Dendritenverlust sowie eine Zunahme von Dendriten in der Amygdala zur Folge (Vyas et al. 2002; Brown et al. 2005). Des Weiteren werden synaptische Verbindungen zwischen PFC und Hippocampus beeinflusst, was zu einer Atrophie des PFC führen kann (Cerqueira et al. 2007). Struktur und Funktion korrelieren miteinander. So sind strukturelle präfrontale Veränderungen mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses und des Verhaltens assoziiert (Cerqueira et al. 2007). Besonders bei affektiven Erkrankungen wie Depressionen und manischen Störungen konnten Veränderungen belegt werden (World Health Organization 2021b). Strukturell zeigt sich dies in Form einer Reduktion der grauen Substanz in präfrontalen Regionen (Schneider et al. 2005). So fanden Wagner et al. (2012) bei depressiven Patienten eine Reduktion der CT in Clustern des PFC (OFC, ACC, Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis superior). Bei suizidgefährdeten Patienten konnten signifikant geringere Werte der CT im dlPFC und dmPFC nachgewiesen werden (Wagner et al. 2012). Eine Reduktion der CT im OFC wurde in der Metaanalyse von Schmaal et al. (2017) bestätigt, ebenso zeigte sich bei depressiven Jugendlichen eine Flächenreduktion in medialen Anteilen des OFC und im Gyrus frontalis superior (Schmaal et al. 2017). Eine weitere Studie fand bei Patienten mit Depressionen eine Abnahme der CT im OFC (Li et al. 2020). Es wurden zudem funktionsbezogene Störungen wie Einschränkungen bei der Entscheidungsfindung oder bei der Regulation von Stimmung, Emotionen und Verhalten gezeigt (Price 1999). Patienten mit einem familiären Risiko für die Entwicklung von Depressionen zeigen ebenfalls eine reduzierte CT, was zu der Annahme führte, dass die CT als Prädiktor für das Auftreten einer Depression angesehen werden kann (Peterson et al. 2009). Im Vergleich zu anderen Hirnregionen weisen die Neuronen des OFC eine höhere Expression von Glukokortikoidrezeptoren auf, was ihre Anfälligkeit für Stress und erhöhte Glukokortikoidspiegel erklären könnte (Webster et al. 2002). In Übereinstimmung damit berichteten Liu et al. (2015) von einer Verringerung der CT in Zusammenhang mit erhöhten Kortisolspiegeln.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, wie wichtig die Struktur des Gehirns sowohl für die Funktion als auch für die Entstehung von Krankheiten ist. Dies erklärt das wachsende Interesse an neurowissenschaftlichen Studien zur Morphometrie im Zusammenhang mit Stress und der Entstehung von Krankheiten. Aufgrund des beschriebenen Stellenwertes des PFC soll dieser als Gegenstand der Arbeit herangezogen werden.

2.8 Einfluss des positiven Bewertungsstils auf das Gehirn

Nicht nur Traumata und LE führen zu Veränderungen. Die Plastizität des Gehirns ermöglicht eine ständige Anpassung an äußere Bedingungen. In der Resilienzforschung sind Regionen von Bedeutung, die an der Emotionsregulation beteiligt sind. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass es eine wechselseitige Beziehung zwischen Hirnstrukturen und Emotionsregulation gibt, sowohl bei Nagetieren und Primaten als auch beim Menschen selbst (Dixon et al. 2017). Dazu gehören vornehmlich präfrontale Strukturen (Buhle et al. 2014). Dem PFC kommt eine besondere Rolle zu, da er die Verarbeitung und Regulation der grundlegenden Emotionen in subkortikalen Regionen und im Hirnstamm steuert (Dixon et al. 2017).

Emotionsbewertung kann die Emotionsbildung und die Emotionsregulation auf unterschiedlichen Komplexitätsgraden einschließen (Dixon et al. 2017). Die neuronale Verarbeitung von Bewertungsprozessen wie PAS gilt als kognitiv hoch anspruchsvoll und erfordert umfangreiche Ressourcen für die Steuerung der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses. Sie ermöglicht so eine Flexibilität des Verhaltens (Leventhal und Scherer 1987; Robinson 1998; Dixon et al. 2017). Bei der Bewertung einer Situation integriert der Körper Erfahrungen, Gefühle und Erinnerungen, aber auch aktuelle Handlungsziele und Motive (Dixon et al. 2017). Dies erfordert das Zusammenspiel eines globalen Netzwerks kortikaler Regionen. Hierzu verfügt der PFC über umfangreiche bidirektionale Verbindungen zu sensorischen, motorischen, limbischen und subkortikalen Regionen (Ullsperger und Derrfuß 2012; Huggenberger et al. 2019; Thier 2012). Dem PFC kommt hier als Steuerungsinstanz eine besondere Bedeutung zugrunde. Wie in Dixon et al. (2017) beschrieben, beeinflusst er niedere Zentren im Hirnstamm sowie in subkortikalen Regionen und ermöglicht so die Anpassung an neue Situationen (Huggenberger et al. 2019). Vor allem mediale Regionen des PFC zeigten in funktionellen Studien unabhängig des Stimulus und über verschiedene Emotionen hinaus Aktivierungen, weshalb dem medialen PFC eine generelle Rolle in der Verarbeitung und Bewertung von Empfindungen nachgesagt wird (Phan et al. 2002; Kalisch et al. 2006).

Eine der am besten untersuchten Strategien zur Emotionsregulation und ein zentraler Bestandteil der Resilienzforschung ist die Neubewertung (Etkin et al. 2015). Sie stellt eine Teilkomponente von PAS dar, ist jedoch nicht mit PAS gleichzusetzen. Während Neubewertung die gezielte Umdeutung eines gegebenen Stimulus umfasst, beschreibt PAS ein breiteres Konzept, das sowohl die spontane positive Bewertung von Situationen als auch die bewusste Neubewertung beinhaltet (Ochsner et al. 2002; Kalisch et al. 2015a).

Es ist daher entscheidend, die methodische Erfassung dieser Konstrukte zu unterscheiden. In den hier referenzierten Studien wird Neubewertung häufig als experimentelle Aufgabe operationalisiert, bei der Teilnehmende gezielt angeleitet werden, einen Stimulus kognitiv umzuinterpretieren. In der vorliegenden Studie hingegen wurde PAS anhand der Selbsteinschätzungsskala PASS-process erfasst. Dieses Instrument kann bewusste Bewertungs- und Umbewertungsprozesse abbilden, erfasst jedoch nicht zwangsläufig unbewusste Mechanismen, die ebenfalls eine Rolle spielen könnten (Petri-Romão et al. 2024a).

Um bisherige Erkenntnisse einzuordnen, werden in der Diskussion ergänzend Ergebnisse aus funktionellen MRT-Studien zur Neubewertung herangezogen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse nicht direkt auf PAS übertragbar sind, sondern lediglich einzelne Aspekte des Konstrukts beleuchten.

Verschiedene Studien zur Identifikation relevanter Hirnregionen bei bewussten Neubewertungsaufgaben zeigen eine erhöhte Aktivität präfrontaler ROIs (Buhle et al. 2014). So werden sowohl mediale und laterale Anteile als auch der ACC bei Neubewertungsspezifischen Aufgaben aktiviert (Kalisch et al. 2006; Southwick et al. 2005). Im Einzelnen fanden sich Aktivierungen im vmPFC, vlPFC, dlPFC, dmPFC, während eine Suppression der Aktivität in Amygdala, Insula und medialen OFC gezeigt wurde (Southwick et al. 2005; Lévesque et al. 2003; Buhle et al. 2014; Morawetz et al. 2017). Wie im Review von Ochsner et al. (2012) zusammengefasst, zeigen funktionelle MRT-Studien zur Emotionsregulation eine regulationsbedingte Aktivitätszunahme im vmPFC, die jedoch in der Metaanalyse von Buhle et al. (2014) nicht bestätigt werden konnte. Die funktionelle Studie von Lévesque et al. (2003) beschreibt eine Aktivierung des rechten OFC und des dlPFC im Zusammenhang mit der Regulation negativer Emotionen wie Traurigkeit. Ochsner et al. (2012) beschrieben drei neuronale Systeme, die komplexe kognitive Funktionen wie Neubewertungen ermöglichen. Im Folgenden wird das Modell und die darin beschriebenen Rollen der verschiedenen präfrontalen ROIs kurz erläutert: Demnach lenken der dlPFC und die inferior-parietalen Kortexanteile die Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli und halten damit die Ziele der Neubewertung aktiv. ACC und dmPFC sind an der Konflikterkennung beteiligt und überwachen das Zusammenspiel von Bewertungsänderung und emotionaler Anpassung. Der vlPFC hemmt unerwünschtes Verhalten und kann somit die ursprünglichen Beurteilungen einer Situation zugunsten neuer Bewertungen unterdrücken (Ochsner et al. 2012). Aber nicht nur funktionelle, auch strukturelle Korrelate der Neubewertungsprozesse sind in der Literatur beschrieben. Bei eher positiven Neubewertungstendenzen konnte eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz im dlPFC gezeigt werden (Moore et al. 2016).

Darüber hinaus konnten strukturelle Veränderungen durch positive (Neu-)Bewertung in kognitiven Verhaltenstherapien aus der Psychotherapie nachgewiesen werden. So war regelmäßiges Achtsamkeitstraining mit einer Zunahme des kortikalen Volumens, einer höheren Aktivierung und einer Modulation neuronaler Verbindungen assoziiert (Hölzel et al. 2013; Hölzel et al. 2011). Gleichzeitig konnte eine Abnahme des Volumens der Amygdala beobachtet werden (Hölzel et al. 2010). Clark und Beck (2010) argumentieren, dass bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen die Symptomverbesserung während einer kognitiven Verhaltenstherapie auf eine Verbesserung der Stressregulation im PFC zurückzuführen ist. Hierfür steigt die Aktivität des OFC, dem lateralen PFC, dem medialen PFC und dem ACC, während es zur Suppression der Amygdala kommt. Bei den hier aufgeführten Regionen handelt es sich im Wesentlichen um emotionsverarbeitende Systeme, was erneut die Bedeutung des PAS in seiner Stellung als Resilienzfaktor durch Modulation von Emotionen und Gedanken zeigt (Southwick et al. 2005). Die Neubewertungsabhängige Aktivierung unterliegt in bestimmten Regionen einer zeitabhängigen Komponente. Die frühe Phase besteht aus der Implementierung der Neubewertung, während die späte Phase die Verarbeitung im Arbeitsgedächtnis und die Kontrolle des Erfolgs widerspiegelt (Kalisch 2009). Hierbei zeigte sich in der Metaanalyse Kalisch (2009) eine Verschiebung der Aktivität im lateralen PFC von links nach rechts sowie von posterior nach anterior (Paret et al. 2011; Kalisch 2009).

Aufgrund der Plastizität des Gehirns lassen sich durch gezieltes Training und gezielte Therapien Effekte auf Funktion und Struktur des Gehirns nachweisen. Durch die Untersuchung der neuronalen Korrelate der Resilienzfaktoren tragen wir dazu bei, ein tieferes Verständnis dafür zu gewinnen, wie das Gehirn auf Stress reagiert und wie individuelle Resilienzmechanismen langfristig die psychische Gesundheit beeinflussen können.

2.9 Wahl der ROIs

Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt, konnte auch in der Metaanalyse Buhle et al. (2014) eine Neubewertungsabhängige Aktivierung in verschiedenen Clustern nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um kognitive Kontrollregionen des PFC wie dem dmPFC, dlPFC, vlPFC und ACC, aber auch um posteriore ROIs. Eine Aktivierung des vmPFC konnte nicht nachgewiesen werden. Die in unterschiedlichen Metaanalysen unter anderem in Buhle et al. (2014) gefundenen Cluster wurden in Kampa et al. (2018) für hypothesengeleitete Analysen erneut aufgegriffen und modifiziert. Lateral gelegene kortikale ROIs wurden mit einem Radius von 12 mm um die spezifische Region im Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI) generiert, Regionen mit 7238.23 mm³ wurden so konzipiert. Um Regionen auf beiden Hemisphären symmetrisch zu analysieren, wurden ursprünglichen Cluster gemittelt. Mediane ROIs wurden entlang der longitudinalen Fissur auf x = 0 zentriert und mit einer Größe von 20 x 16 x 16 mm und 5120 mm³ generiert (Kampa et al. 2018; Paret

et al. 2011). Auch hier zeigte sich die klassische linksseitige präfrontale Aktivierung, die vor allem durch die zeitliche Komponente in Neubewertungsabhängigen Funktionsstudien erklärt werden kann (Kalisch 2009).

Die Fragestellung dieser Arbeit knüpft an die Ergebnisse der Studien Buhle et al. (2014) und Kampa et al. (2018) an, welche die Aktivierungsmuster während der Neubewertung funktionell untersuchten. In der primären Arbeit Buhle et al. (2014) handelt es sich um eine Metaanalyse funktioneller MRT-Studien zur Neubewertungsspezifischen Emotionsregulation. Kampa et al. (2018) untersuchten aufbauend hierzu in verschiedenen Aufgabenstellungen regulationsabhängige Regionen. Hierfür wurden unter anderem die präfrontalen Regionen aus Buhle et al. (2014) herangezogen. Basierend auf diesen Erkenntnissen werden in dieser Arbeit die neuronalen Grundlagen der Neubewertung und ihre strukturellen Korrelate genauer beleuchtet, um ein umfassenderes Verständnis für Resilienzmechanismen zu gewinnen.

2.10 Herleitung der Fragestellung

Da es sich bei PAS um die kognitive Verarbeitung und Regulation von Gedanken, Emotionen und Prozessen handelt, spielt die Verarbeitung im PFC, der als Zentrum der Emotions- und Verhaltensregulation bekannt ist, eine entscheidende Rolle (Wagner 2008, Kopp 2008, Kalisch und Gerlicher 2014, Kampa 2018).

Von besonderer Bedeutung ist der dmPFC, der sowohl bei der kognitiven Bewertung von Situationen als auch in Stresssituationen und bei stressassoziierten Erkrankungen funktionelle und strukturelle Veränderungen zeigt (Kalisch et al. 2006; Hua et al. 2021; Buhle et al. 2014). Ebenso konnte eine Aktivitätssteigerung bei Neubewertungsaufgaben nachgewiesen werden (Buhle et al. 2014; Kampa et al. 2018). Der ACC zeigt strukturelle Veränderungen, die sowohl abhängig von der Resilienz als auch stressassoziiert vorliegen (Gupta et al. 2017). Zugleich ließ sich funktional eine erhöhte Aktivität bei der Anwendung von Neubewertungsstrategien feststellen (Buhle et al. 2014). Der dlPFC zeigte ebenfalls bewertungsabhängige Aktivierungen und spielt eine Rolle in der Aufmerksamkeitssteuerung, einer wichtigen PAS-abhängigen Funktion (Buhle et al. 2014). Eine Funktion des vlPFC liegt in der Unterdrückung von Gedanken und Handlungen (Ochsner et al. 2012). In funktionellen MRT-Studien konnte eine Aktivierung bei der Nutzung von PAS nachgewiesen werden (Buhle et al. 2014). Die Studienlage zur funktionellen, PAS-abhängigen Aktivierung präfrontaler Regionen (Kampa 2018, Buhle 2014) lässt vor dem Hintergrund neuronaler Plastizität vermuten, dass die aufgeführten Regionen auch strukturelle Veränderungen zeigen, da es sich bei PAS wie beschrieben um ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal handelt.

In der vorliegenden Studie wird daher untersucht, inwiefern die makroskopische Struktur des dmPFC, ACC, dlPFC und vlPFC mit der Ausprägung des PAS korreliert. Aufgrund der zuvor

bereits genannten Vorteile wurde zur Vermessung der kortikalen Morphometrie die CT verwendet. Daraus ergab sich folgende Fragestellung:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen PAS, SR und LE bei jungen Erwachsenen einerseits und der CT in präfrontalen ROIs funktioneller Studien andererseits? Welchen Einfluss haben manuelle Oberflächenkorrekturen auf die CT und deren statistischen Auswertungen?

Primäre Hypothese

H1: Bei gesunden jungen Probanden besteht eine positive Korrelation zwischen PAS und der CT in folgenden präfrontalen ROIs und über den gesamten Kortex: dmPFC, ACC, dIPFC, vIPFC.

Sekundäre Hypothese

Aufgrund der in Abschnitt 1.4. beschriebenen Widersprüche in der Literatur bezüglich des Nutzens manueller Korrekturen ist es gerechtfertigt, deren Notwendigkeit infrage zu stellen, um eine Kosten-Nutzen-Abwägung für zukünftige Arbeiten zu ermöglichen. Daraus ergibt sich folgende Nebenhypothese.

H2: Die Assoziationen bestehen unabhängig von manuellen Korrekturen der Oberflächen der weißen und grauen Substanz unter der Verwendung von Kontrollpunkten und nach Entfernung extrakortikaler Voxel innerhalb der Oberflächen.

Tertiäre Hypothesen

Nach einer explizierten Betrachtung des Zusammenhangs zwischen CT und PAS bleibt jedoch die Frage offen, ob es sich hierbei um Anpassungsprozesse des Gehirns aufgrund der kognitiven Leistung handelt, oder ob die Veränderungen als Folge der Stressreduktion zu werten sind. Da es sich bei der Bewertung von Situationen um eine kognitiv anspruchsvolle Aufgabe handelt, die die Integration eines komplexen neuronalen Netzwerks erfordert, wären unter Berücksichtigung der neuronalen Plastizität bereits aufgrund dieser Komponente Veränderungen der CT zu vermuten. Hinzu kommt die Überlegung, dass übermäßiger Stress zu einer Ausdünnung der CT im präfrontalen Kortex führt (Cerqueira et al. 2007). Des Weiteren werden stressassoziierte Erkrankungen wie Depressionen, Suizidalität und Essstörungen mit Veränderungen der Hirnstruktur in Verbindung gebracht (Duman et al. 2000; Meyer 2004). Pathophysiologische Erklärungsansätze für die stressbedingte Atrophie ergeben sich aufgrund der Veränderungen der Konnektivität, die durch Monoamine vermittelt werden (Cerqueira et al. 2007), der Vulnerabilität von Neuronen gegenüber Glukokortikoiden (Webster et al. 2002), der veränderten Expression neuronenspezifischer Wachstumsfaktoren wie dem BDNF (Pruessner et al. 2017; McEwen und Akil 2020; Duman et al. 2000), sowie der unter dem Einfluss von Stresshormonen beeinträchtigten Stoffwechsellistung (Duman et al. 2000).

Eine weitere Erklärung ergibt sich aus der Betrachtung der Exzitotoxizität des exzitatorischen Neurotransmitters L-Glutamat (Meyer 2004). Im präfrontalen Kortex können morphologische Veränderungen im Zusammenhang mit Stress beobachtet werden, die mit einem Rückgang des Volumens oder einer Reduktion der CT einhergehen (Schneider et al. 2005; Wagner et al. 2012; Schmaal et al. 2017). Daher könnte eine im Vergleich höhere Dicke der präfrontalen Regionen bei Probanden mit ausgeprägter Nutzung des PAS auch als fehlende Ausdünnung, und somit als protektiver Faktor gegenüber Stress, betrachtet werden.

Um die Auswirkungen der Stressorexposition im Vergleich zur SR darzustellen, wurden die Hypothesen H3 und H4 konzipiert. Anzunehmen wäre demnach ein negativer Zusammenhang der SR (H3) in entsprechenden Regionen. Die Bestätigung der Hypothese H3 würde die Annahme unterstützen, dass nicht die Anzahl an Stressoren selbst (LE), sondern die individuelle situationsabhängige Antwort des Organismus auf die Stressorexposition zu pathophysiologischen Veränderungen führen könnten. Dieser Ansatz wurde bereits in Lazarus und Folkman (1984) verfolgt, da die Art und Weise, wie wir Situationen bewerten, den Charakter und die Intensität der emotionalen Reaktion beeinflusst, wie in Ellsworth und Scherer (2003) beschrieben. Folgende Hypothesen haben sich hieraus ergeben:

H3: Es besteht eine negative Korrelation zwischen SR und der CT in folgenden präfrontalen ROIs und über den gesamten Kortex: dmPFC, ACC, dlPFC, vlPFC.

H4: Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der lebenslangen, negativ wahrgenommenen LE und der CT in folgenden präfrontalen ROIs und über den gesamten Kortex: dmPFC, ACC, dlPFC, vlPFC.

Folgeanalysen

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse vorheriger Hypothesen soll die stressabhängige Wirkung des PAS als Resilienzfaktor dargestellt werden.

In der folgenden Hypothese soll untersucht werden, ob PAS einen moderierenden Einfluss auf die Beziehung zwischen SR und CT hat. Theoretisch lassen sich zwei mögliche Mechanismen ableiten, durch die PAS mit der CT assoziiert sein könnte. Einerseits könnte PAS unabhängig von Stressoren als kognitiver Faktor durch die verstärkte Nutzung kognitiver Ressourcen eine positive Korrelation mit der CT zeigen. Andererseits könnte PAS als Resilienzfaktor den negativen Einfluss von SR auf die CT abschwächen, in diesem Fall würde PAS eine vermittelnde Rolle einnehmen und als Mediator zwischen SR und CT auftreten. Für diese Hypothese wurde getestet, ob PAS die Assoziation zwischen SR und CT vollständig oder teilweise mediert.

H5: Die Korrelation zwischen der SR und der CT in folgenden präfrontalen ROIs und über den gesamten Kortex wird durch PAS vermittelt: dmPFC, ACC, dlPFC, vlPFC.

Explorative Analysen

Neben den ausgewählten, sehr spezifischen ROIs wären auch weitere präfrontal gelegene Regionen denkbar, welche einen Zusammenhang mit PAS aufweisen könnten, weshalb eine explorative Erweiterung der Hypothesen H1 – H4 zugunsten der CT der präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas erfolgte. Zusätzlich werden explorative Analysen in Anlehnung an H3 und H4 geplant, in welcher das verwendete Modell für subkortikale Strukturen erweitert und geprüft wurde, um stressabhängige Veränderungen darzustellen.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

3.1.1 MARP-Studie und Probandenrekrutierung

Die Daten der Studie wurden im Rahmen des Mainzer Resilienz-Projekts (MARP) erhoben, das am Neuroimaging Center der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Raffael Kalisch durchgeführt wird.

Aufgrund der hohen Prävalenz stressbedingter Erkrankungen und der damit verbundenen erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie der primären und sekundären Kosten ist die Stärkung protektiver Resilienzmechanismen von großer Bedeutung. Ziel der MARP-Studie ist es, dynamische und adaptive Anpassungsprozesse durch Lebensstressoren zu quantifizieren und hierdurch bedingte Veränderungen des Gesundheitszustandes erkennen und erklären zu können. Im Mittelpunkt der Studie steht somit die Erkennung, Behandlung und Prävention stressbedingter Erkrankungen (Jocham 2020). Darüber hinaus wurde MARP entwickelt, um Hypothesen der PASTOR-Theorie zu testen (Kalisch et al. 2015a). Es handelt sich um eine longitudinale Beobachtungsstudie, welche im Jahre 2016 startete. Fragebögen zur psychischen Gesundheit sowie zur Stressorexposition wurden alle drei Monate online erfasst. Zusätzlich wurde eine kombinierte Verhaltens- und Bildgebungsbatterie inklusive MRT-Scans und weiteren biologischen Daten alle 1,75 Jahre erfasst. Insgesamt soll der Beobachtungszeitraum pro Proband planmäßig 7 Jahre betragen (Kalisch et al. 2020).

Die Probanden des MARP wurden aus dem Probandenpool der Gutenberg Brain Study rekrutiert. Zudem wurden Personen über die Einwohnermeldeämter in Mainz und Umgebung kontaktiert. Weitere Probanden konnten über Flyer und Ausschreibungen in sozialen Netzwerken gewonnen werden. Insgesamt konnten von 2016 bis 2019 201 Probanden mit folgenden Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden. Eingeschlossen wurden gesunde Männer und Frauen im Alter von achtzehn bis zweiundzwanzig Jahren mit voller Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit. Probanden mussten in die Untersuchungen einwilligen und eine ausreichende Compliance zeigen. Außerdem sollten sie in ihrem Leben bereits mehr als drei kritische LE erlebt haben. Ausgeschlossen wurden Personen mit psychischen, neurologischen und psychisch relevanten somatischen Erkrankungen. Auch die Einnahme von Psycho- und/oder Neuropharmaka wurde als Ausschlusskriterium gewertet. Aufgrund der geplanten Durchführung eines Stresstests im Rahmen der Testbatterie stellten akute Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Da im Rahmen der Untersuchungen eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, mussten Probanden mit relativen Kontraindikationen hierfür gegebenenfalls nach ärztlicher Abwägung ausgeschlossen werden. Hierzu zählen alle Formen von metallhaltigen Implantaten oder Strukturen im Körper, die nicht MRT-geeignet sind und nicht entfernt werden können

(Knochenplatten, Gelenkprothesen, künstlicher Darmausgang mit Magnetverschluss, Gefäßclips, künstliche Herzklappen, Stents, Cava-Filter, Metallsplitter, festsitzende Zahnspangen, Tätowierungen mit metallhaltigen Farbstoffen, Permanent Make-up, Intrauterinpeessar, Cochlea-Implantat, Medikamentenpumpen, Akupunkturnadeln). Eine Schwangerschaft gilt ebenfalls als Kontraindikation für eine MR-Untersuchung.

In diese Arbeit eingeschlossen wurden 199 Probanden, bei welchen eine MRT-Untersuchung vom ersten Untersuchungstermin vorlag. Hierbei kam es bei drei Probanden zu starken Bewegungsartefakten, sodass eine weitere Verarbeitung der Aufnahmen nicht möglich war. Sie wurden aus der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen. Der Ausschluss wurde von zwei unabhängigen Experten verifiziert (LP und SR). Somit konnten insgesamt 196 Datensätze in die Analysen eingeschlossen werden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden demografische Daten (Alter und Geschlecht) und T1-gewichtete MPRAGE-Sequenzen der MRT-Untersuchung übernommen. Zur Errechnung der verbleibenden Variablen (PAS, LE, SR) wurden Daten aus ausgewählten Fragebögen der ersten drei Befragungszeitpunkten verwendet. Die genauen Operationalisierungen seien im Folgenden beschrieben.

3.1.2 Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte mittels MRT mit dem 3 Tesla Magnetom Tim Trio syngo MR B17 der Firma Siemens in der Softwareversion Vb17. Folgende Parameter wurden verwendet: Matrixgröße: 320 x 320, Schichtdicke: 0.80 mm, Repetitionszeit TR: 1900 ms, Echozeit TE: 2.54 ms, Flipwinkel: 9°, Voxelgröße: 0.8 x 0.8 x 0.8 mm³, Field-of-view-Auslese: 260 mm.

3.1.3 Positiver Bewertungsstil

In der Resilienzforschung wird die Neigung zu positiven Bewertungen als Schutzfaktor der psychischen Gesundheit angesehen und als Schlüsselfaktor der Resilienz postuliert (Kalisch et al. 2015a). Zur Messung des PAS mittels Fragebögen stehen zwei Skalen zur Verfügung (engl. positive appraisal style scale [PASS]). Die von Petri-Romão et al. (2024a) vorgestellte Skala des prozessorientierten PAS (PASS-process) beschreibt bewusste und unbewusste mentale Operationen und ist vom inhaltsorientierten PAS (PASS-content) abzugrenzen. PASS-content bezieht sich auf die Bedeutung, die einem Reiz oder einer Situation aufgrund individueller Ziele zugeschrieben wird. Demnach handelt es sich bei PASS-content um das Ergebnis des Bewertungsvorgangs von PASS-process (Petri-Romão et al. 2024a). Zur Messung des PAS in dieser Arbeit wird aufgrund seiner kognitiven Komponente die Skala PASS-process verwendet.

Die zur Messung von PASS-process konzipierte Skala aus 10 Items wurde aus fünf Subskalen zusammengestellt, die aus drei unterschiedlichen Quellen stammen. Hierbei wurden Items aus den bereits validierten Fragebögen zur Erhebung von Coping-Strategien (engl. Coping Orientation to Problems Experienced-Fragebogen [COPE]), zur Messung des Umgangs mit

unangenehmen oder schwierigen Situationen (Carver et al. 1989) und der Fragebogen zur Messung der generellen Emotionsregulation (engl. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire [CERQ]) übernommen (Garnefski et al. 2001). Weitere Items wurden neu generiert (Petri-Romão et al. 2024a).

Der PASS-process ergibt sich aus dem Durchschnitt aller Items. In vorherigen Studien zeigte sich eine ausreichende Validität in seiner deutschsprachigen Version. Er zeigte eine hohe interne Konsistenz und Trennschärfe zu anderen Fragebögen wie Optimismus, Neurotizismus und Spontanität (Petri-Romão et al. 2024a).

3.1.4 General Health Questionnaire

Der General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) ist eine weit verbreitete Version des GHQ, die zur Erfassung psychischer Belastungen und funktionellen Beeinträchtigungen entwickelt wurde. Er umfasst 28 Items, die in vier Subskalen unterteilt sind: somatische Symptome, Angst/Insomnie, soziale Dysfunktion und Depression. Der GHQ-28 wird in klinischen und epidemiologischen Studien eingesetzt und zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und Validität aus (Goldberg und Hillier 1979).

3.1.5 Lebensereignisse

Es stehen unterschiedliche Fragebögen zur Erfassung von LE, den sogenannten Makrostressoren, zur Verfügung. Bei den hier verwendeten Fragebögen handelt es sich um angepasste Versionen des 27 Items umfassenden Fragebogen zur Lebenserfahrung (engl. Life Experience Questionnaire [LEQ]), basierend auf Canli et al. (2006). Die vollständige Aufzählung der verwendeten Items findet sich in Anhang 6.

Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, musste jeder Proband mindestens drei kritische LE im bisherigen Leben aufweisen. Zu Beginn der Studie wurden die Probanden gebeten, anzugeben, ob und in welchem Alter ein LE aufgetreten war. Eine Mehrfachnennung innerhalb eines Items war möglich. Im Anschluss wurde erfragt, ob das genannte Item für den Probanden als durchschnittlich positiv, neutral oder belastend empfunden wurde.

Zur Beantwortung der Hypothese H4, welche den Einfluss negativer LE auf das Individuum untersucht, wurde der Summenwert aller als belastend empfundenen Items des gesamten Lebens unter Berücksichtigung von mehrfachen Events innerhalb eines Items verwendet.

Des Weiteren wurde im Rahmen der Studie eine wiederholte Erfassung der aktuellen LE alle drei Monate vorgenommen. Es wurden die identischen 27 Items verwendet. Zur späteren Berechnung der SR wurde der Summenwert aller Items herangezogen.

3.1.6 Alltagsbelastungen

Das Mainzer Inventar der Mikrostressoren (engl. Mainz Inventory of Microstressors [MIMIS]) umfasst eine Liste von 58 häufig auftretenden DH, und wurde zur späteren Berechnung der

Stressor-Reaktivität verwendet. Hierbei sind übliche Ärgernisse und Unannehmlichkeiten des täglichen Lebens aufgeführt. Die Auswertung erfolgt mittels zweier separater Skalen. Die Teilnehmer gaben an, ob und an wie vielen der letzten sieben Tage jedes dieser Probleme aufgetreten war. Des Weiteren erfolgte eine Bewertung der empfundenen Belastung für jedes aufgetretene Item (Chmitorz et al. 2020). Die Gesamtbelastung durch tägliche Stressoren wurde durch die Summe der Tage, an denen Probleme auftraten, ermittelt (Kalisch et al. 2021; Petri-Romão et al. 2024b; Chmitorz et al. 2020; Kalisch et al. 2020). Auch dieser Fragebogen wurde engmaschig in Abständen von 3 Monaten online erfasst, um etwaige Änderungen zu detektieren.

3.2 Datenverarbeitung

3.2.1 Stressor-Reaktivität

Aus den Residuen der Regressionsgerade zwischen Stressorexposition und psychischer Gesundheit beziehungsweise psychischen Problemen wurde der bereits in Kapitel 2.3.1. eingeführte SR-Score berechnet.

Psychische Probleme wurden über den Summenwert des GHQ definiert, welcher mit vier Clustern und 28 Items einen guten Überblick über mögliche funktionelle Beeinträchtigungen bietet (Kalisch et al. 2020). Die Stressorexposition wurde als Durchschnitt der z-Normalisierung der Summe aus den Fragebögen LEQ und MIMIS errechnet. Die Befragungsdaten wurden alle 3 Monate online erfasst. Im Anschluss wurden die Ergebnisse von 3 aufeinanderfolgenden Befragungszeitpunkten gemittelt, um mögliche Schwankungen in den Bewertungen auszugleichen. Basierend auf den Annahmen von Kalisch et al. (2021) bezüglich einer positiven Korrelation zwischen Stressorexposition (LE und DH) und psychischen Problemen und der Hypothese, dass diese Korrelation sowohl bei Probanden, die zu allen drei Zeitpunkten Angaben zu allen Variablen abgegeben haben, als auch bei Probanden, die zu jeder Variable mindestens eine Angabe getätigt haben, beobachtet werden kann, wurde die statistische Stärke der vorliegenden Studie durch die Einbeziehung von Probanden mit nur teilweise verfügbaren Daten verbessert (Kalisch et al. 2021). Aufgrund dieser Annahme wurden auch unvollständige Daten einbezogen (SR). Dennoch wurde eine weitere Analyse durchgeführt, in der nur vollständige Datensätze berücksichtigt wurden. Diese wurde als SR_vollständig bezeichnet und ist im Anhang zu finden. Die Analysen erfolgten anhand der gesamten Stichprobe noch vor der Betrachtung der MRT-Aufnahmen.

3.2.2 Verarbeitung der kortikalen Dicke mittels FreeSurfer

Die Bearbeitung der CT erfolgte mit der frei verfügbaren Software FreeSurfer in der Version 7.1.1. für das Betriebssystem Linux (Laboratory for Computational Neuroimaging). FreeSurfer wurde entwickelt, um MRT-Bilder des menschlichen Gehirns zu verarbeiten und zu analysieren. Es ermöglicht unter anderem die Berechnung der CT, der Oberflächen und der

Volumina. Analysen können über den gesamten Kortex oder in spezifischen ROIs durchgeführt werden. Die CT wird auf Grundlage der SBM berechnet auf welche bereits in Kapitel 2.3. näher eingegangen wurde. Im Folgenden werden die spezifischen Verarbeitungsschritte mit FreeSurfer dargestellt, die notwendig sind, um valide CT-Ergebnisse zu erhalten. Eine genaue Beschreibung der Vorgehensweise bietet auch FreeSurfer in einem Tutorial (Hoopes 2016).

Mit dem Befehl *recon-all* werden die einzelnen T1- gewichteten MPRAGE-Sequenzen aus MRT-Aufnahmen der Probanden automatisiert eingelesen und rekonstruiert. Im ersten Schritt werden alle extrazerebralen Strukturen durch das *skullstripping* maskiert, wodurch eine maskierte Darstellung des Gehirns, die *brainmask*, erzeugt wird (Abbildung 2). Häufig sind Reste der Dura mater und der Knochen nicht vollständig maskiert. Auch basal gelegene Blutgefäße können weiterhin enthalten sein. Durch verschiedene Operationen kann die Intensität des Skullstripings beeinflusst werden. Anzumerken ist, dass eine zu intensive Reinigung auch zur Maskierung von zerebralen Anteilen führen kann. Sollte die Entscheidung für eine intensivere Reinigung getroffen werden, ist eine Überprüfung der Vollständigkeit der entstandenen Maske dringend erforderlich. Der nächste Schritt beinhaltet die Trennung der grauen von der weißen Substanz und von weiteren hirnfremden Strukturen. Die entstandenen Grenzflächen werden als Oberflächen markiert (*white surface* und *pial surface*). Die graue Substanz wird mithilfe des Desikan-Killiany Atlas topografisch in ROIs eingeteilt. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches bereits etabliert ist und auf Reliabilität und Validität geprüft wurde (Desikan et al. 2006). Da FreeSurfer die Flächen zwischen der weißen und der grauen Substanz sowie zwischen der grauen Substanz und dem Liquor beziehungsweise der Dura mater aufgrund der Kontrastunterschiede berechnet, kann es zu Fehlern kommen. Daraus ergibt sich, dass nach dem ersten automatisierten Verarbeitungsschritt manuelle Korrekturen an den Oberflächengrenzen erforderlich sind. Diese werden im Anschluss mit dem Befehl *rerun* verarbeitet. Als Segmentierungsfehler bezeichnet man jeden Defekt, der drei oder mehr Voxel betrifft (Waters et al. 2019). Um Anpassungen vorzunehmen, erfolgt gemäß den Empfehlungen von FreeSurfer eine sorgfältige Bewertung und Korrektur jeder einzelnen Schnittbildaufnahme entsprechend den festgelegten Vorgaben (Moreau 2014). Alle Korrekturen werden im koronalen Schnitt der *brainmask* unter Berücksichtigung der sagittalen und transversalen Schnittebene durchgeführt. Gemäß den Empfehlungen von Waters et al. (2019) sollten auch die in der T1-Darstellung sichtbaren anatomischen Gegebenheiten bei den Korrekturen berücksichtigt werden, um anatomischen Besonderheiten gerecht zu werden. Manuelle Korrekturen müssen mit Bedacht durchgeführt werden, da sie in der zweidimensionalen Schnittdarstellung erfolgen und sich auf die gesamte dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion auswirken. Zur Vermeidung von Fehl- oder Überkorrekturen und

zur korrekten Beurteilung von Auffälligkeiten in den Schnittbildern sollten die folgenden Schnittebenen zur Korrektur herangezogen werden.

Zur Veranschaulichung sind die beiden nachfolgend beschriebenen Korrekturarten in Abbildung 3 dargestellt. Korrekturen erfordern pro Probanden eine Bearbeitungszeit von etwa zwei Stunden. Hinzu kommt die reine Rechenzeit des Servers, die je nach Serverkapazität bei bis zu dreißig Stunden liegt. In unserem Fall benötigte ein Rechner mit acht Prozessorkernen und 128 GB Arbeitsspeicher für die erste Prozessierung mit recon-all bis zu elf Stunden (CPU: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2690 0 @ 2.90GHz, 64 bit, Motherboard: S7050, Memory: 128 GB - Kingston DIMM DDR3 1333 MHz (0.8 ns), RAID-System: RAID bus controller 9750 SAS2/SATA-II RAID PCIe, OS: Debian GNU/Linux 11 (bullseye) x86_64, Kernel: 5.10.0-19-amd64). Die Nachberechnungen dauerten zwei bis sechs Stunden.

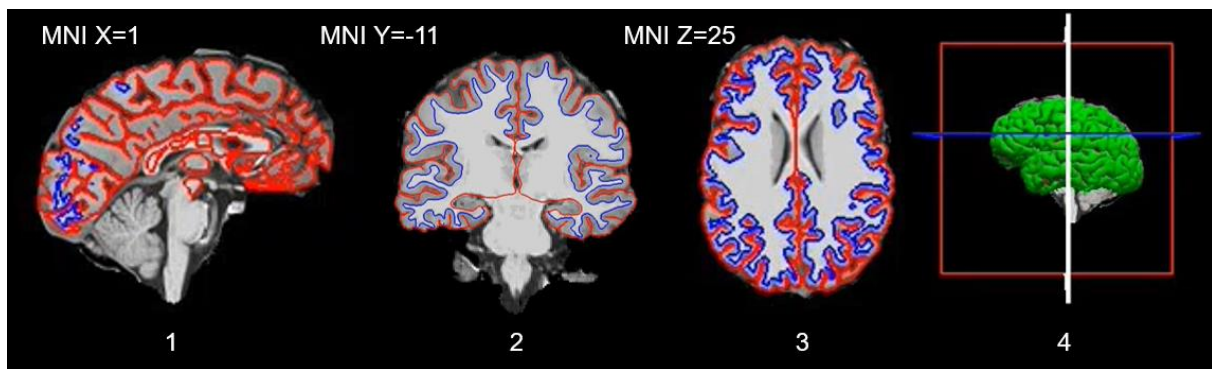


Abbildung 2: Oberflächenrekonstruktion. MNI = Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute. rote Linie: Oberfläche der grauen Substanz. blaue Linie: Oberfläche der weißen Substanz. (1) Linke Hemisphäre im sagittalen Schnitt bei MNI X = 1. (2): Koronaler Schnitt bei MNI Y = -11. (3): axialer Schnitt bei MNI Z = 25. (4): dreidimensionale Darstellung der Oberfläche der grauen Substanz (grün) mit Markierung der horizontalen Ebene (blau), der transversalen Ebene (weiß) und der sagittalen Ebene (rot) mit Schnittpunkt bei MNI (1/-11/25)

Korrektur der weißen Substanz. Bei geringen Kontrastunterschieden zwischen weißer und grauer Substanz wird im Rahmen der automatischen Prozessierung fälschlicherweise die Oberfläche der weißen Substanz verkleinert und Anteile dieser ausgeschlossen. Die diesbezügliche Kontrolle erfolgt durch das Setzen von Kontrollpunkten (Abbildung 3 und ausführlicher in Abbildung 11), wodurch die Oberfläche der weißen Substanz entsprechend erweitert und angepasst wird. Das Setzen von Kontrollpunkten darf ausschließlich in Bereichen der weißen Substanz erfolgen. Dies bedeutet, dass kein Kontrollpunkt im Kortex, Kleinhirn, Hirnstamm oder außerhalb des Gehirns gesetzt werden darf. Außerdem muss jedes Voxel, auf dem ein Kontrollpunkt gesetzt wird, eine Mindestintensität von 110 aufweisen, da der Kontrollpunkt sonst nicht berücksichtigt wird. Kontrollpunkte sollten sparsam verwendet werden, da in der Regel wenige Punkte ausreichen, um die erwünschten Ergebnisse zu erzielen. Nach Abschluss erfolgt eine erneute Prozessierung, die erneut visuell überprüft werden sollte, um sicherzustellen, dass die verwendeten Kontrollpunkte zu den gewünschten Veränderungen geführt haben.

Korrekturen der grauen Substanz. Häufiger und umfangreicher sind Korrekturen der Oberflächen der grauen Substanz. Aufgrund geringer Kontrastunterschiede zwischen grauer Substanz und extrakortikalen Strukturen kann der Algorithmus diese nicht immer korrekt trennen, sodass die graue Oberfläche fälschlicherweise extrakortikale Strukturen einschließt. Aufgrund der Intensitäten betrifft dies vor allem Dura mater, Knochenmark und Blutgefäße. Fetthaltige Gewebe wie das periorbitale Fettgewebe oder Teile des Skalps zeigen in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen ähnliche Intensitäten wie die weiße Substanz. Auch Knochenmark kann in der T1-Wichtung hyperintens erscheinen. Werden extrakortikale Strukturen fälschlich als weiße Substanz erkannt, hat dies eine Beeinflussung beider Oberflächen zur Folge. Defekte der automatischen Prozessierung der grauen Substanz werden durch das Entfernen fehlerhafter Voxel korrigiert. Dies gilt auch für Fehler der weißen Substanz, die zur Einbeziehung extrakortikaler Strukturen führen. Zu beachten ist, dass das gesamte betroffene Areal entfernt wird. Das Löschen von Voxeln sollten jedoch nicht verwendet werden, um die gesamte *brainmask* von extrakortikalen Voxeln zu befreien. Lediglich extrakortikale Voxel, die die graue oder weiße Oberfläche betreffen, sollten entfernt werden. Extrakortikale Voxel, die keinen Einfluss auf die Prozessierung haben sind zu belassen. Wie bereits erwähnt, ist eine Korrektur erst ab Fehlern mit einer Größe von drei oder mehr Voxel erforderlich. Die meisten Fehler beruhen auf Bewegungsartefakten in posterioren Bereichen des Gehirns und auf Hyperintensitäten im Bereich des Temporallappens und im OFC (McCarthy et al. 2015).

Einige Regionen sind für Segmentationsfehler besonders anfällig:

Frontal. Im OFC wird vermehrt extrakortikales Fettgewebe eingeschlossen. Je nach Ausprägung betrifft dies die graue Substanz, kann aber auch beide Oberflächen beeinflussen. Vor allem Fettgewebe in anatomischer Nähe des Musculus rectus superior und des Musculus obliquus superior wird vermehrt eingeschlossen. Auch die Dura mater ist vermehrt in die graue Substanz integriert. Gleichzeitig sind Korrekturen der weißen Substanz erforderlich. Anatomisch liegen die Gyri und Sulci im OFC nahe beieinander was zu starken Windungen führt. Hinzu kommt, dass die Bildqualität lagebedingt herabgesetzt ist, sodass die weiße Substanz nicht vollständig erfasst werden kann. Auch die anatomische Nähe zum Traktus olfactorius führt zu Fehlern im medialen und lateralen OFC, da dieser oft als weiße oder graue Substanz deklariert wird, was besonders in sagittaler Ebene zu erkennen ist. Im Sulcus lateralis verläuft die Arteria cerebri media in der sylvischen Zisterne und beeinflusst die graue Substanz insbesondere im lateralen OFC und im Pars orbitalis des inferiorfrontalen Gyri.

Temporal. Korrekturen der weißen Oberfläche sind hauptsächlich im lateralen Temporallappen erforderlich, da hier die meisten Fehler auftreten. Entsprechend dem OFC weist dieser Abschnitt des Gehirns eine ausgeprägte Windung auf, was zu schmalen Gyri

führt. Folglich umfassen die Oberflächenbegrenzungen nicht alle Ausläufer der weißen Substanz, was zum vorzeitigen Abbruch führt. Im medialen Temporallappen hingegen sind Korrekturen der grauen Substanz notwendig. Aufgrund der anatomischen Lage werden hier Teile des Diaphragma sellae teilweise eingeschlossen. Dies hat besonders Auswirkungen auf den entorhinalen Kortex.

Occipital. In den dorsalen Regionen des Gehirns müssen vor allem Defekte der grauen Substanz verbessert werden. Dies betrifft häufig den Gyrus frontalis superior, aber auch den kaudalen Anteil des Gyrus frontalis medius sowie den Gyrus precentralis.

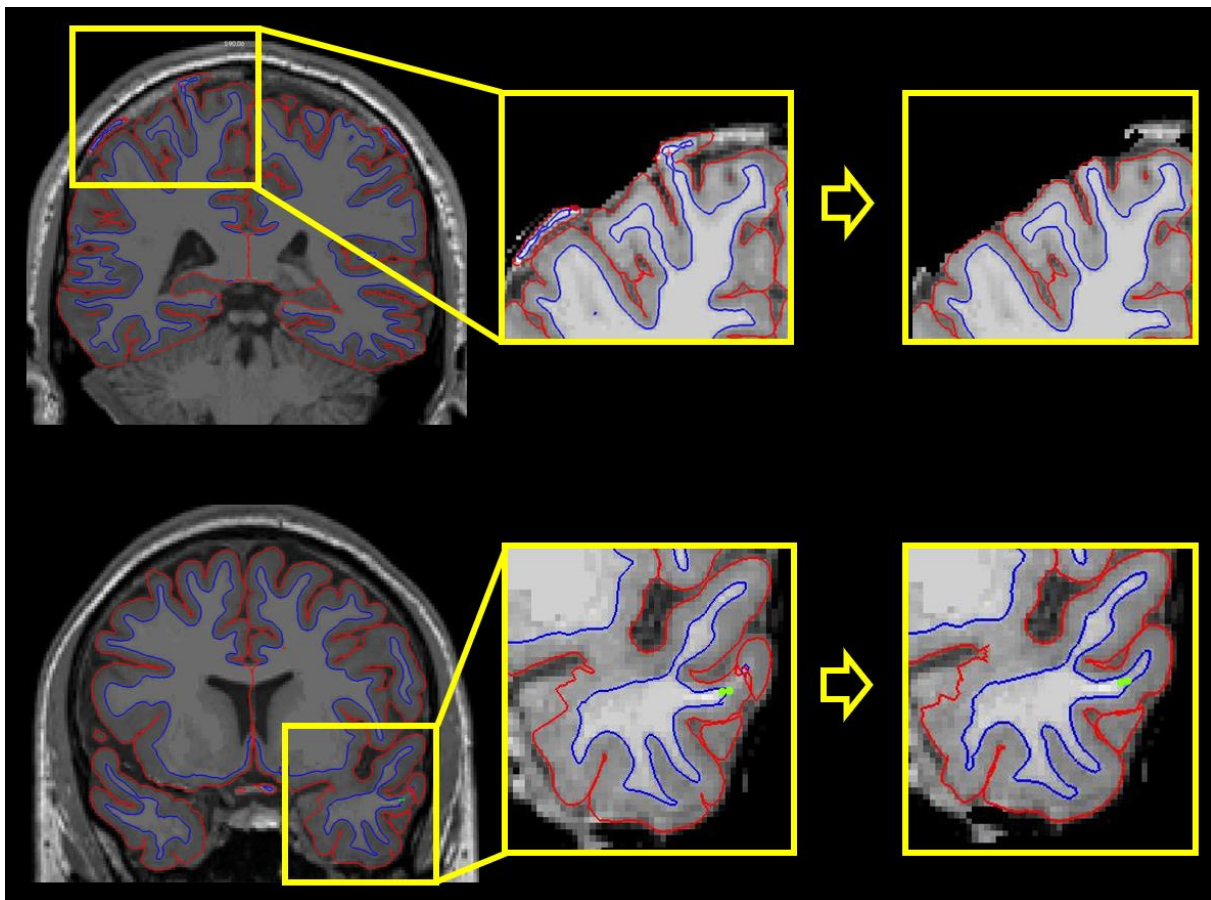


Abbildung 3: Korrektur der grauen und weißen Substanz. (links): T1-gewichtete MRT-Aufnahme in koronaler Schnitfführung vor der Konstruktion der Brainmask. (mitte): Vergrößerung des ausgewählten Ausschnitts der Brainmask vor manuellen Korrekturen. (rechts): Vergrößerung des ausgewählten Ausschnitts der Brainmask nach manuellen Korrekturen. (oben): In der oberen Spalte zeigen sich Fehler der grauen (rote Linie) sowie der weißen Substanz (blaue Linie) da Knochenmark fälschlich in die Oberflächen mit einbezogen wird. Beide Oberflächen werden fehlerhaft vergrößert. Nach Löschen der fehlerhaften Voxel des Knochenmarks und erneuter Prozessierung sind die Fehler korrigiert. (unten): Durch Setzen von Kontrollpunkten (grüne Punkte) wird die Begrenzung der weißen Substanz erweitert, um den anatomischen Gegebenheiten zu entsprechen. Dies führt zur Beeinflussung der grauen und der weißen Substanz

3.2.3 Regionen von Interesse

Die Analyse der CT des dmPFC, ACC, dIPFC und vIPFC erfolgte auf Basis der Neubewertungsspezifischen präfrontalen ROIs von Kampa et al. (2018) im MNI-Koordinatensystem. Diese entsprechen gemittelt den Regionen der Metaanalyse von Buhle et al. (2014) und wurden mit dem in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Verfahren nach Kampa et al. (2018) und Paret et al. (2011) aufgearbeitet. Die Analyse der medianen Regionen erfolgte getrennt nach Hemisphären. Dies ist sowohl für den Nachweis einer möglichen Lateralisierung als auch methodisch aufgrund der getrennten Verarbeitung der Hemisphären durch FreeSurfer notwendig. Die resultierenden ROIs sind in Tabelle 2 aufgelistet und in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Die Arbeitsschritte zur Extraktion der CT aus volumenbasierten ROIs wurden gemäß den Empfehlungen von FreeSurfer durchgeführt (Stevens 2008). Im ersten Schritt wurden die vorliegenden ROIs aus Kampa et al. (2018) optisch auf ihre anatomische Korrektheit geprüft. Anschließend wurden alle Probanden, ROIs und Beispielmodelle im selben Koordinatensystem registriert und jeder Schritt visuell geprüft. Zuletzt wurden die probandenspezifische CT der gewünschten ROIs extrahiert, die nun in das Statistikprogramm Statistical Package für Social Sciences (SPSS) überführt werden konnten.

| ROI | MNI-Koordinaten | | | Größe | ROIs des Desikan-Killiany Atlas | Brodmann Areal |
|-------|-----------------|----|----|-----------------|--|----------------|
| | x | y | z | | | |
| dmPFC | 0 | 21 | 54 | 20 x 16 x 16 mm | Gyrus frontalis superior | 8 |
| ACC | 0 | 24 | 30 | 20 x 16 x 16 mm | ACC - kaudal - rostral Gyrus frontalis superior | 32 |
| dIPFC | ±42 | 9 | 51 | r = 12 mm | Gyrus frontalis medius - kaudal - rostral | 8/9 |
| vIPFC | ±56 | 23 | 6 | r = 12 mm | Gyrus frontalis inferior: - Pars triangularis - Pars orbitalis | 45 |

Tabelle 2: ROIs. ROI = region of interest. MNI = Montreal Neurological Institute and Hospital. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex. ACC = anteriorer cingulärer Kortex. dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex. vIPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex

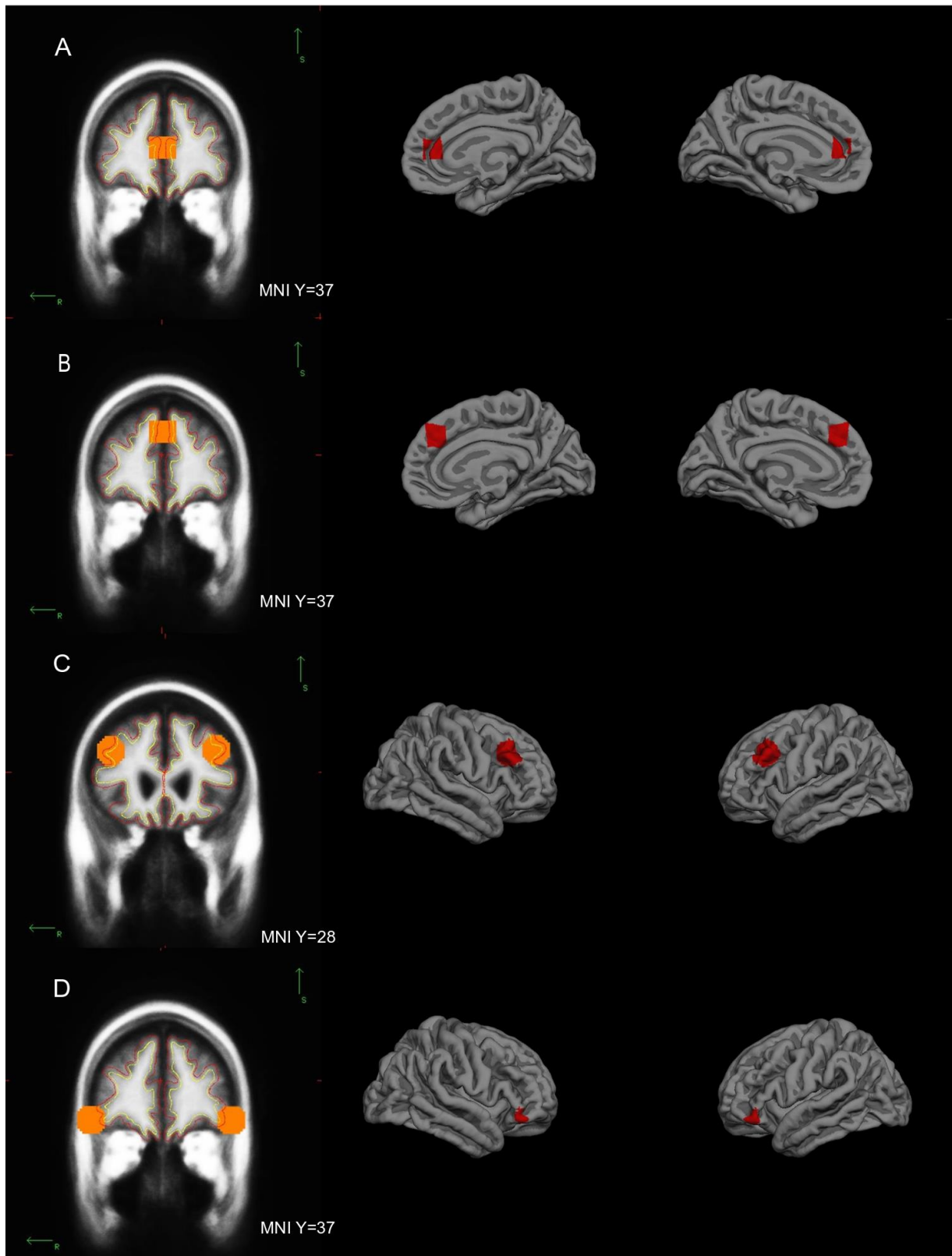


Abbildung 4: spezifische präfrontale Regionen. MNI = Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute. ROI = region of interest. (Links): zweidimensionale Darstellung der ROIs in koronalem Schnitt. Orangene Markierung: spezifische ROI. Rote Linie: Oberfläche der grauen Substanz. Gelbe Linie: Oberfläche der weißen Substanz. (Mitte): dreidimensionale Rekonstruktion der grauen Substanz der rechten Hemisphäre. rote Markierung: ROI. (Rechts): dreidimensionale Rekonstruktion der grauen Substanz der linken Hemisphäre. Rote Markierung: ROI. (A): ACC (0/21/54) mit einer Größe von 20x16x16 mm bei $y = 37$ auf medialer Fläche. (B): dmPFC (0/24/30) mit einer Größe von 20x16x16 mm auf medialer Fläche. (C): dlPFC ($\pm 42/9/51$) mit einer Größe von $r = 12$ mm auf lateraler Fläche (D): vlPFC ($\pm 56/23/6$) mit einer Größe von $r = 12$ mm auf lateraler Fläche. MNI = Montreal Neurological Institute and Hospital. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex. ACC = anteriorer cingulärer Kortex. dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex. vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS Version 27.0.1.0.

Im ersten Schritt wurden die Variablen Alter, Geschlecht, CT, SR, LE und PAS deskriptiv analysiert. Hinzu kam eine Konfidenzprüfung und der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung. Die Normalverteilung wurde zudem anhand der Beurteilung von Schiefe und Kurtosis sowie visuell durch Begutachtung der Histogramme geprüft. Das Testen der Normalverteilung ist notwendig, um die Anwendbarkeit der parametrischen Tests zu prüfen. Alle deskriptiven und konfirmatorischen Analysen, welche CT als abhängige Variable beinhalten, wurden für die durchschnittliche CT über den gesamten Kortex sowie für die spezifischen ROIs ACC, dmPFC, dIPFC und vIPFC durchgeführt. Die Konfidenzprüfung der spezifischen ROIs geschah nach Betrachtung der deskriptiven Analysen sowie den dazugehörigen Grafiken anhand der Voranalysen mit einer Korrelationsanalyse, welche die Korrelation zur durchschnittlichen CT prüfte. Als Voranalysen erfolgten Pearson-Korrelationen sowie Mittelwertsvergleiche mit t-Test um die Korrelation beziehungsweise Varianz der CT beider Hemisphären sowie den Einfluss des Geschlechts auf PAS zu beurteilen. Des Weiteren erfolgte eine Korrelationsanalyse mit Pearson-Korrelation zwischen den Variablen PAS und SR. Varianzgleichheit wurde, sofern notwendig, mittels Levene-Tests nachgewiesen.

Zur statistischen Auswertung der Hypothesen wurde ein generalisiertes lineares gemischtes Modell konzipiert, um die Inter-Cluster-Korrelationen beider Hemisphären zu berücksichtigen. Hierfür wurde das zugrunde liegende Modell um den zufälligen Faktor Proband erweitert. Als abhängige Variable wurden in mehreren Analysen die CT der verschiedenen ROIs gewählt. Da Hemisphäre, Alter und Geschlecht, wie in Kapitel 2.3.2 bereits thematisiert, Einfluss auf die CT haben, wurden diese im Modell berücksichtigt. Nach der Empfehlung von FreeSurfer erfolgte keine Korrektur der CT für das geschätzte intrakranielle Volumen, da dies explizit bei volumetrischen Messungen empfohlen ist, jedoch nicht bei Analysen der CT (Freeman 2021). Demnach wurden Hemisphäre, Geschlecht, Alter sowie die zu untersuchende Variablen je nach Hypothese (PAS, SR, LE) berücksichtigt. Das Modell wurde auf die Haupteffekte für Alter, Geschlecht, Hemisphäre und die zu untersuchende Variablen sowie auf die Interaktion zwischen Hemisphäre und der zu untersuchende Variablen evaluiert. Als zufälligen Effekt wurde die Subjektgruppierung nach Probanden gewählt. Wenn keine signifikante Interaktion zwischen den Hemisphären und der Variable nachweisbar war, wurde diese für weitere Analysen entfernt. Bei relevanter Interaktion wurden beide Hemisphären getrennt betrachtet, wodurch jedoch die Anzahl an durchgeführten Tests erheblich stieg, was bei der Korrektur der Falscherkennungsrate (eng. False Discovery Rate [FDR]) berücksichtigt wurde. Im Anschluss erfolgte eine Anpassung der p-Werte unter der Verwendung der Benjamini-Hochberg Prozedur basierend auf der Kontrolle der FDR zu einem Signifikanzniveau von 0.05. Die hierbei

ermittelten p-Werte wurden nach ihrem Rang, beginnend beim kleinsten Wert, sortiert. Im nächsten Schritt wurde der Benjamini-Hochberg kritische Wert (BH) berechnet, hierbei galt:

$$BH = \frac{i}{n} * Q \quad (n = \text{Anzahl der Tests}; i = \text{Rang}; Q = FDR)$$

Der Vergleich des originalen p-Werts mit dem BH detektierte den größten p-Wert, welcher noch kleiner ist als der BH. Bis zu diesem Rang konnten die Nullhypothesen abgelehnt werden.

Des Weiteren folgte im Rahmen der Primär- und Tertiärhypothesen eine explorative Erweiterung der Fragestellung auf die CT der präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas (kaudale und rostrale Anteile des ACC, kaudale und rostrale Anteile des Gyrus frontalis medius, Frontalpol, laterale und mediale Anteile des OFC, Gyrus frontalis inferior Pars opercularis, orbitalis und Pars triangularis, Gyrus frontalis superior). H3 und H4 wurde weiterhin explorativ um die Volumina der subkortikalen Regionen Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Hippocampus, Amygdala und Nucleus accumbens erweitert. Eine grafische Darstellung der subkortikalen ROIs findet sich in Abbildung 5. Da es sich bei den subkortikalen Regionen im Gegensatz zu den kortikalen um Volumina handelt, wurde das Modell hierfür gemäß den Empfehlungen von FreeSurfer um die Kovarianz geschätztes intrakranielles Volumen erweitert. Für die sekundäre Hypothese, welche sich mit dem Einfluss manueller Korrekturen auf errechnete Assoziationen beschäftigt, erfolgte als Voranalyse eine Pearson-Korrelation zwischen der CT der unbearbeiteten und bearbeiteten ROIs sowie sämtlichen präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas um ggf. spezifische Effekte der Korrekturen durch anatomische Gegebenheiten zu zeigen. Im Anschluss folgten Analysen der unbearbeiteten ROIs (mean_CT, dmPFC, dIPFC, vIPFC, ACC) mithilfe des oben beschriebenen linearen gemischten Modells mit nachfolgender Benjamini-Hochberger Prozedur zur Kontrolle der FDR. Explorativ wurde auch diese Analyse auf präfrontale ROIs des Desikan-Killiany Atlas erweitert. Aufgrund der negativen Studienergebnisse der Haupthypothesen wurde die beschriebene Mediation der Korrelation SR und CT mit PAS nicht mehr durchgeführt.

Zusammenfassend folgte nach der allgemeinen deskriptiven Statistik die Analyse der Hypothesen mithilfe des generalisierten gemischten linearen Modells, welches je auf die entsprechende Hypothese angepasst wurde. Für die strukturellen explorativen Analysen der subkortikalen Strukturen wurde das Modell um die Kovarianz des geschätzten intrakraniellen Volumens erweitert. Für die sekundäre Hypothese wurden die Analysen der primären Hypothese mit den Werten der unverarbeiteten Aufnahmen als abhängige Variable wiederholt und deren Ergebnissen verglichen.

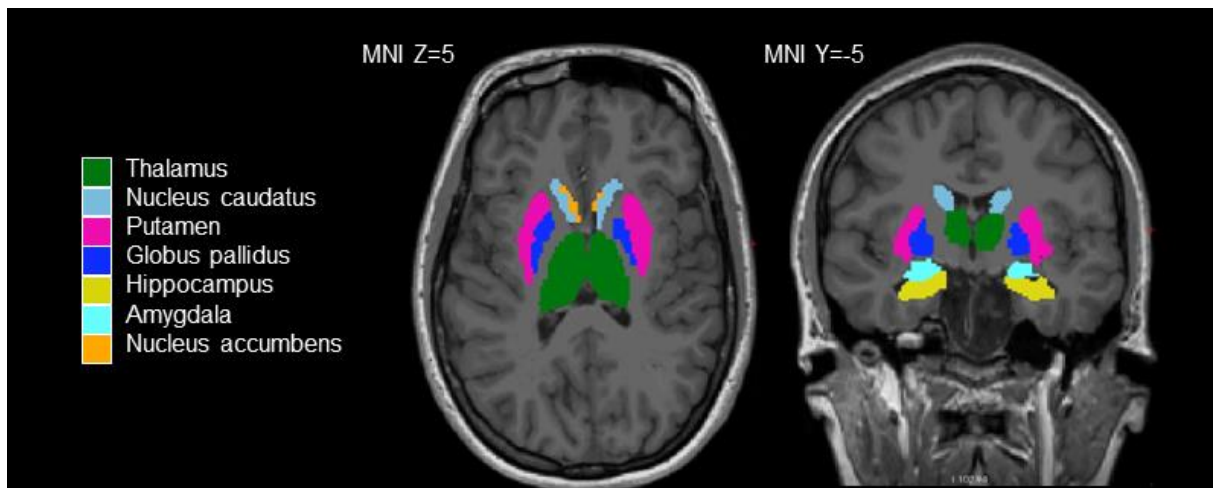


Abbildung 5: subkortikale Regionen. MNI = Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute. farblich markierte Darstellung der subkortikalen Strukturen in axialer Schnittebene bei MNI Z = 5 (links) und koronaler Schnittebene bei MNI Y = -5 (rechts).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Strukturelle Abbildungen lagen bei $n = 199$ Probanden vor. Hierbei kam es bei drei Probanden zu starken Bewegungsartefakten, sodass eine weitere Verarbeitung der Aufnahmen nicht möglich war und diese ausgeschlossen wurden. Der Ausschluss wurde von zwei unabhängigen Experten (LP, SR) verifiziert. Eingeschlossen wurden demnach $n = 196$ Probanden. Unvollständige Datensätze lagen bei insgesamt $n = 44$ Probanden vor. Hiervon wurden bei sechs Probanden aufgrund eines frühzeitigen Studienabbruchs lediglich strukturelle Daten erhoben. Bei weiteren $n = 22$ Probanden konnte kein SR-Score gebildet werden, da Angaben unvollständig waren. Fehlende Werte ergaben sich auch bezüglich negativer LE bei $n = 15$ Probanden.

Zusammenfassend wurde der SR-Score bei $n = 168$ (85.7 %), die LE bei $n = 175$ (89.29 %), sowie PAS bei $n = 168$ (85.7 %) analysiert. Eine Korrelationsmatrix der wichtigsten Variablen findet sich in Tabelle 3.

4.1.1 Probanden

Von allen $n = 196$ eingeschlossenen Probanden, waren $n = 101$ Probanden weiblich (51.5 %) sowie die restlichen $n = 95$ männlich (48.5 %). Im Rahmen der Studie wurden keine weiteren Geschlechter abgefragt. Das durchschnittliche Alter lag bei $m = 19.09$ Jahren mit einem Range von $\text{Min} = 18$ bis $\text{Max} = 21$ Jahren.

4.1.2 Kortikale Dicke

Die CT lag bei einer durchschnittlichen Dicke von $m = 2.625$ mm ($SD = 0.006$ mm) mit einem nicht signifikanten Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = 0.2$) normalverteilt vor (Abbildung 6). Hierbei zeigte sich eine dezente, nicht signifikante Rechtsschiefe und Flachgipfligkeit (Schiefe = 0.085, $SD = 0.174$, Kurtosis = -0.246, $SD = 0.346$). Eine Normalverteilung ließ sich durch den Kolmogorov-Smirnov-Test für alle spezifischen ROIs (ACC, dmPFC, dIPFC, vIPFC) nachweisen. Somit liegt die CT in allen ROIs normalverteilt vor.

4.1.3 Positiver Bewertungsstil

Mit einem Mittelwert von $m = 3.41$ ($SD = 0.04$) lag ein Wertebereich von $\text{Min} = 1.83$ bis $\text{Max} = 4.75$ vor (Abbildung 6). Die Verteilung zeigte sich nicht signifikant linksschief und nicht signifikant flachgipflig. Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov ($p = 0.2$) nachgewiesen.

4.1.4 Stressor-Reaktivität

Es ergab sich ein Mittelwert von $m = -0.122$ ($SD = 0.065$). Der SR-Score lag mit einem Minimalwert von $\text{Min} = -2.4$ und einem Maximalwert von $\text{Max} = 3.0$ leicht rechtsschief und spitzgipflig vor, die grafische Betrachtung der Testwerte ließ eine Normalverteilung annehmen

(Abbildung 6). Trotz des Vorgehens mittels z-Normalisierung liegt der Mittelwert hier nicht bei null, da die Berechnung an der gesamten Stichprobe durchgeführt wurde, noch bevor Probanden mit Bewegungsartefakten oder fehlenden strukturellen Daten aus der Studie ausgeschlossen wurden.

4.1.5 Lebensereignisse

Zur Analyse wurde der Summenwert der LE des gesamten bisherigen Lebens errechnet. Hierbei betrug der Mittelwert $m = 9.36$ ($SD = 0.31$). Der Wertebereich erstreckte sich von $Min = 0$ bis $Max = 22$ (Abbildung 6). Auch hier ergab sich eine rechtsschiefe und spitzgipflige Verteilung, welche nach Begutachtung des Histogramms sowie des Boxplots als nicht signifikant und somit normalverteilt gewertet wurde.

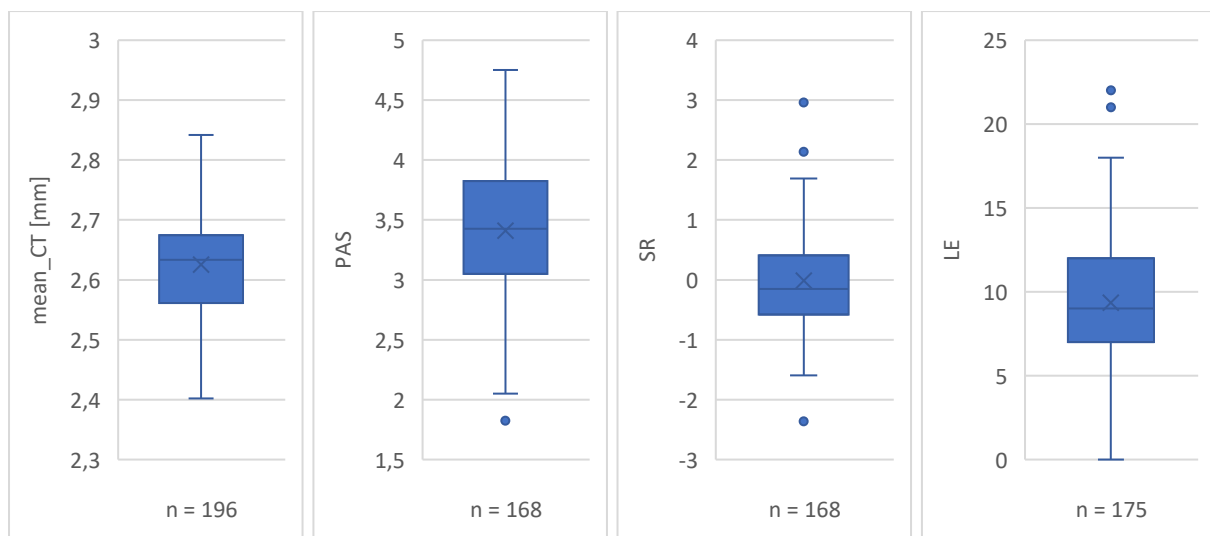


Abbildung 6: Boxplot CT, PAS, SR, LE. mean_CT = durchschnittliche kortikale Dicke (in mm). PAS = positiver Bewertungsstil. SR = Stressor-Reaktivität. LE = Lebensereignisse.

4.2 Voranalysen

| | PAS | SR | SR_vollständig | LE | Alter | Geschlecht*** | Mean_CT |
|----------------|--------|---------|----------------|--------|--------|---------------|---------|
| PAS | 1 | -,184* | 0,016 | -0,063 | -0,024 | 0,117 | ,164* |
| SR | -,184* | 1 | ,803** | -0,022 | -0,147 | -,227** | 0,037 |
| SR_vollständig | 0,016 | ,803** | 1 | -0,006 | 0,019 | -0,053 | 0,134 |
| LE | -0,063 | -0,022 | -0,006 | 1 | 0,070 | -0,086 | -0,143 |
| Alter | -0,024 | -0,147 | 0,019 | 0,070 | 1 | -0,086 | -,169* |
| Geschlecht*** | 0,117 | -,227** | -0,053 | -0,086 | -0,086 | 1 | ,283** |
| mean_CT | ,164* | 0,037 | 0,134 | -0,143 | -,169* | ,283** | 1 |
| dmPFC | -0,002 | 0,038 | -0,077 | -0,059 | -0,103 | ,251** | ,597** |
| ACC | 0,017 | 0,012 | 0,012 | -,164* | -0,118 | ,242** | ,519** |
| dIPFC | 0,095 | 0,010 | 0,029 | -0,040 | -,144* | ,216** | ,730** |
| viPFC | -0,036 | -0,072 | 0,026 | -0,070 | -0,057 | 0,108 | ,471** |

Tabelle 3: Übersicht der Pearson-Korrelationen. (*) Zum Signifikanzniveau von 0.05 signifikante Werte. (**) Zum Signifikanzniveau von 0.01 signifikante Werte. PAS = positiver Bewertungsstil. SR = Stressor-Reaktivität. SR_vollständig = SR, auf vollständige Datensätze beschränkt. LE = Lebensereignisse. CT = kortikale Dicke (in mm). Mean_CT = durchschnittliche Kortikale Dicke (in mm). dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). viPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm). ***Eine positive Korrelation mit dem Geschlecht entspricht einer höheren Ausprägung der Variable bei Männern.

4.2.1 Zusammenhang der spezifischen CT mit der durchschnittlichen CT

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der durchschnittlichen CT mit allen spezifischen ROIs ($r(\text{ACC}) = 0.519$, $r(\text{dmPFC}) = 0.597$, $r(\text{dIPFC}) = 0.730$, $r(\text{viPFC}) = 0.471$, $p = < 0.001$).

4.2.2 Zusammenhang der CT beider Hemisphären

Zur Vermeidung des multiplen Testens wurden Voranalysen durchgeführt, um die Korrelation der CT beider Hemisphären nachzuweisen. Dies ermöglichte die gemeinsame Analyse beider Hemisphären in den nachfolgenden Tests. Die Pearson-Korrelation der Hemisphären für die durchschnittliche CT ergab signifikante Ergebnisse ($r = 0.96$, $p = < 0.001$). In den spezifischen ROIs ACC, dmPFC, dIPFC und viPFC lag die Korrelation zwischen $r = 0.329$ im viPFC sowie $r = 0.506$ im dIPFC. Alle Korrelationen ergaben signifikante Ergebnisse ($p = < 0.001$). Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 7. Im nächsten Schritt erfolgte ein Mittelwertsvergleich der CT beider Hemisphären mittels t-Test. Die notwendige Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Tests bestätigt ($p = > 0.05$). Bei der durchschnittlichen CT ergab sich im t-Test kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte beider Hemisphären ($p = 0.23$). Für den Mittelwertsvergleich der Hemisphären in spezifischen ROIs musste die Nullhypothese verworfen werden, die Mittelwerte unterschieden sich signifikant voneinander

Ergebnisse

($p(\text{ACC}, \text{dmPFC}, \text{dlPFC}) = < 0.001$, $p(\text{vlPFC}) = 0.024$). Die größte durchschnittliche Differenz zeigte sich im dmPFC ($\delta = 0.086$ mm, $\text{SD} = 0.021$). Im Durchschnitt unterschieden sich die Mittelwerte der Hemisphären um $\delta = 0.063$ mm. Im ACC, dmPFC und dlPFC zeigte sich der Mittelwert der linken Hemisphäre signifikant größer als auf der rechten Hemisphäre, nur im vlPFC war die rechte Hemisphäre größer.

Streudiagramme der CT beider Hemisphären

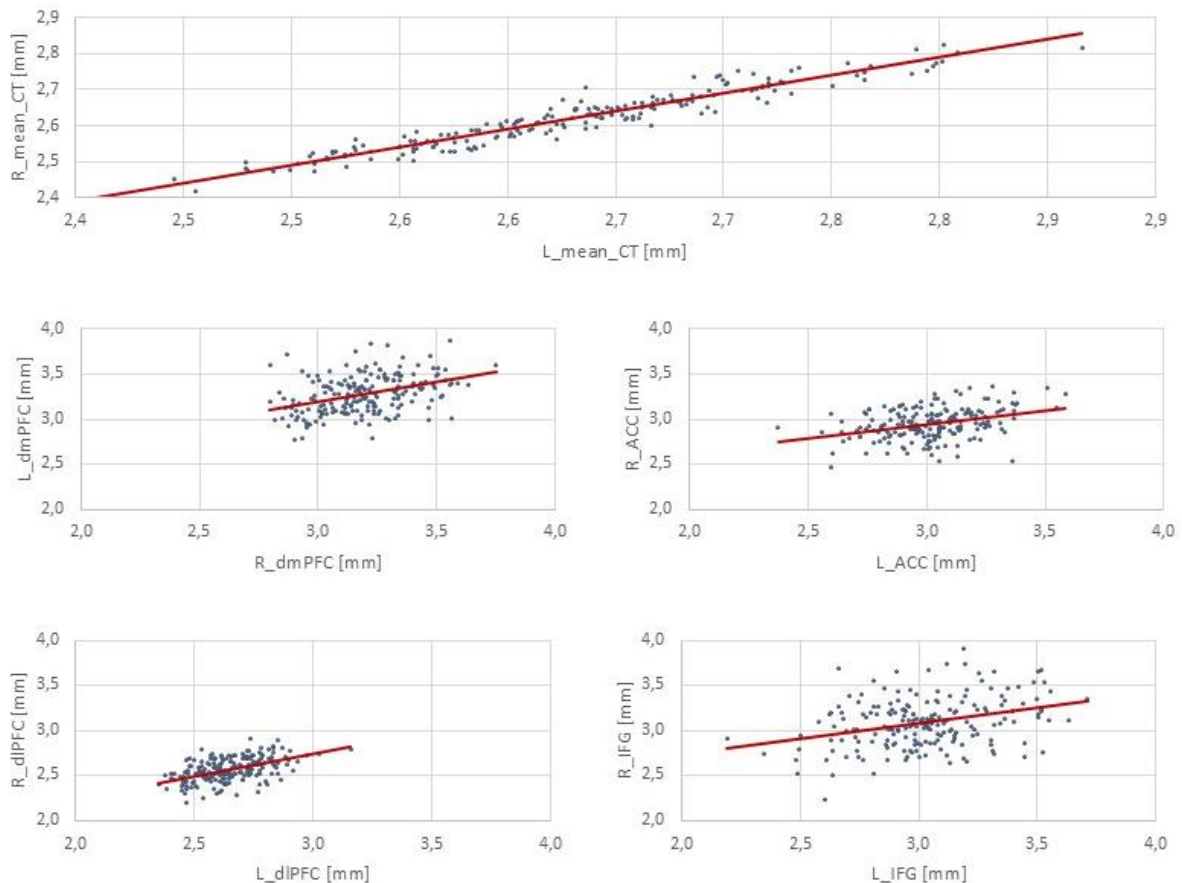


Abbildung 7: Korrelationen der Hemisphären. CT = kortikale Dicke (in mm). L = links. R = rechts. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm).

4.2.3 Zusammenhang PAS und Geschlecht

Aufgrund der geschlechterabhängigen Entwicklung von Bewältigungsstrategien (Eschenbeck et al. 2007) wurde ein Mittelwertsvergleich von PAS in Abhängigkeit des Geschlechts durchgeführt. Im t-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Geschlecht und PAS ($p = 0.121$, $r = -0.117$) (Abbildung 8). Hierbei lagen gültige Daten bei insgesamt $n = 83$ (87.4 %) männlichen und $n = 93$ (92.1 %) weiblichen Probanden vor.

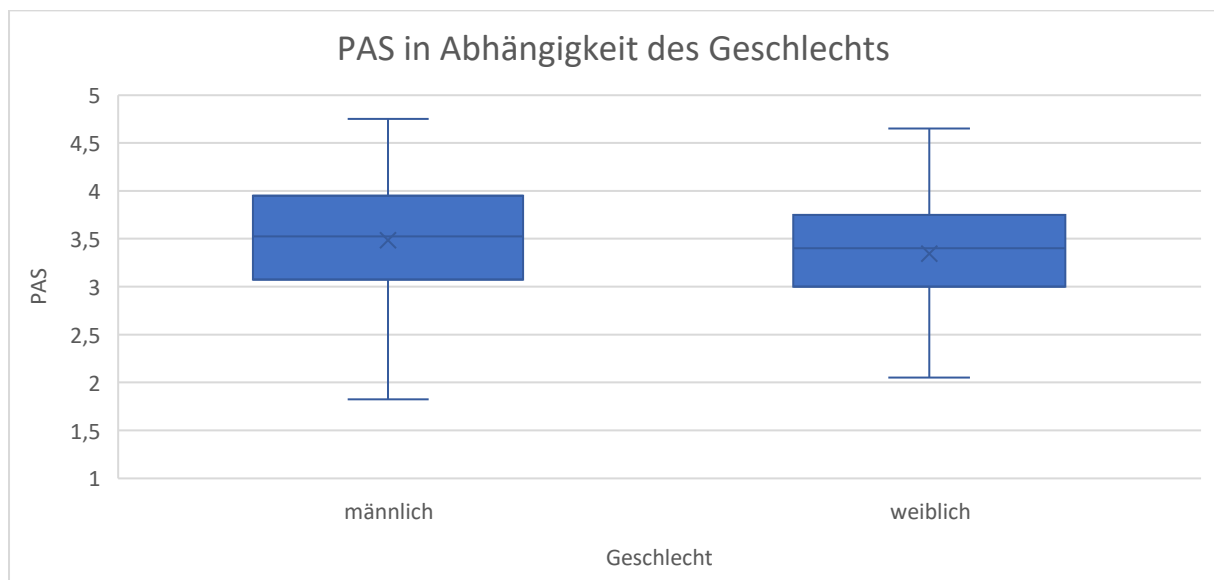


Abbildung 8: PAS in Abhängigkeit des Geschlechts. PAS = positiver Bewertungsstil.

4.2.4 Zusammenhang PAS und SR

Die Analyse der Korrelation zwischen PAS und SR konnte bei $n = 154$ Probanden durchgeführt werden. Wie aufgrund der Ergebnisse Bögemann et al. (2022) erwartet, zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen SR und PAS ($r = -0.184$, $p = 0.022$), welche in Abbildung 9 grafisch dargestellt wird.

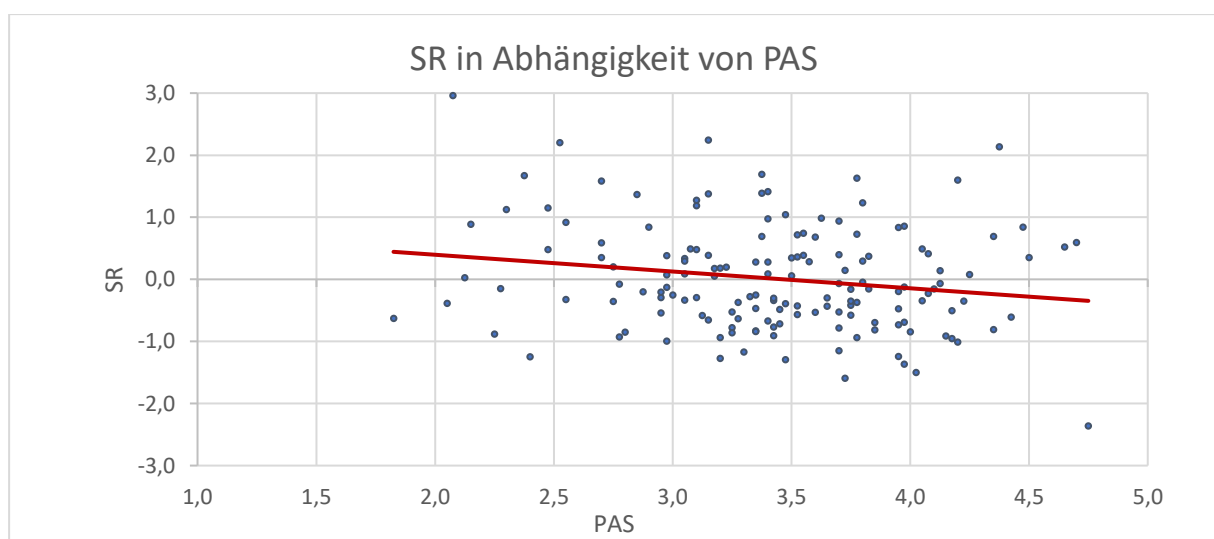


Abbildung 9: Streudiagramm SR in Abhängigkeit von PAS. SR = Stressor-Reaktivität. PAS = Positiver Bewertungsstil

Ergebnisse

| | Schätzungen fester Parameter | | | | | | | | feste Effekte | | |
|---------|------------------------------|----------|-------------|---------|--------|-------|---------------------------------|--------------------------------|---------------|-------|------|
| | Parameter | Schätzer | Std.-Fehler | df | T | Sig. | 95 % KI Untergrenz _e | 95 % KI Obergrenz _e | F | Sig. | BH |
| Mean_CT | Konstanter Term | 2,837 | 0,103 | 346,735 | 27,554 | 0,000 | 2,634 | 3,039 | 780,278 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,010 | 0,008 | 346,676 | 1,186 | 0,237 | -0,007 | 0,026 | 1,406 | 0,237 | 0,05 |
| | Geschlecht* | 0,045 | 0,008 | 346,664 | 5,330 | 0,000 | 0,028 | 0,062 | 28,408 | 0,000 | 0,04 |
| | Alter | -0,016 | 0,005 | 346,664 | -3,036 | 0,003 | -0,026 | -0,006 | 9,216 | 0,003 | 0,01 |
| | PAS | 0,018 | 0,007 | 346,664 | 2,530 | 0,012 | 0,004 | 0,032 | 6,400 | 0,012 | 0,01 |
| dmPFC | Konstanter Term | 3,498 | 0,264 | 343,811 | 13,243 | 0,000 | 2,978 | 4,017 | 185,307 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,081 | 0,021 | 344,090 | 3,755 | 0,000 | 0,038 | 0,123 | 14,100 | 0,000 | 0,03 |
| | Geschlecht* | 0,087 | 0,022 | 343,988 | 4,027 | 0,000 | 0,045 | 0,130 | 16,213 | 0,000 | 0,01 |
| | Alter | -0,016 | 0,013 | 343,988 | -1,226 | 0,221 | -0,043 | 0,010 | 1,503 | 0,221 | 0,04 |
| | PAS | -0,009 | 0,018 | 343,988 | -0,505 | 0,614 | -0,045 | 0,027 | 0,255 | 0,614 | 0,04 |
| ACC | Konstanter Term | 3,375 | 0,228 | 338,247 | 14,801 | 0,000 | 2,927 | 3,824 | 231,112 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,074 | 0,019 | 338,784 | 3,973 | 0,000 | 0,037 | 0,111 | 15,786 | 0,000 | 0,02 |
| | Geschlecht* | 0,083 | 0,019 | 338,503 | 4,417 | 0,000 | 0,046 | 0,119 | 19,510 | 0,000 | 0,01 |
| | Alter | -0,024 | 0,012 | 338,503 | -2,108 | 0,036 | -0,047 | -0,002 | 4,444 | 0,036 | 0,03 |
| | PAS | -0,001 | 0,016 | 338,503 | -0,081 | 0,935 | -0,032 | 0,030 | 0,007 | 0,935 | 0,05 |
| dlPFC | Konstanter Term | 2,876 | 0,178 | 346,065 | 16,188 | 0,000 | 2,527 | 3,226 | 276,041 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,084 | 0,014 | 346,196 | 5,832 | 0,000 | 0,056 | 0,112 | 34,015 | 0,000 | 0,01 |
| | Geschlecht* | 0,045 | 0,015 | 346,168 | 3,056 | 0,002 | 0,016 | 0,073 | 9,339 | 0,002 | 0,03 |
| | Alter | -0,020 | 0,009 | 346,168 | -2,210 | 0,028 | -0,037 | -0,002 | 4,884 | 0,028 | 0,02 |
| | PAS | 0,014 | 0,012 | 346,168 | 1,167 | 0,244 | -0,010 | 0,038 | 1,362 | 0,244 | 0,02 |
| vlPFC | Konstanter Term | 3,253 | 0,353 | 346,690 | 9,226 | 0,000 | 2,559 | 3,946 | 85,928 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | -0,056 | 0,029 | 346,625 | -1,974 | 0,049 | -0,113 | 0,000 | 3,895 | 0,049 | 0,04 |
| | Geschlecht* | 0,061 | 0,029 | 346,612 | 2,104 | 0,036 | 0,004 | 0,118 | 4,428 | 0,036 | 0,05 |
| | Alter | -0,007 | 0,018 | 346,612 | -0,388 | 0,698 | -0,042 | 0,028 | 0,150 | 0,698 | 0,05 |
| | PAS | -0,019 | 0,024 | 346,612 | -0,797 | 0,426 | -0,067 | 0,028 | 0,635 | 0,426 | 0,03 |

Tabelle 4: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: positiver Bewertungsstil. CT = kortikale Dicke (in mm). PAS = positiver Bewertungsstil. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm). *Eine positive Korrelation mit dem Geschlecht bedeutet eine höhere Ausprägung der Variable bei Männern.

Ergebnisse

| | Schätzungen fester Parameter | | | | | | | | feste Effekte | | |
|--------------------|------------------------------|----------|-------------|---------|--------|-------|---------------------------------|--------------------------------|---------------|-------|-------|
| | Parameter | Schätzer | Std.-Fehler | df | T | Sig. | 95 % KI Untergrenz _e | 95 % KI Obergrenz _e | F | Sig. | BH |
| Mean_CT_bearbeitet | Konstanter Term | 2,826 | 0,105 | 346,202 | 26,968 | 0,000 | 2,620 | 3,032 | 746,802 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,008 | 0,008 | 346,109 | 0,996 | 0,320 | -0,008 | 0,025 | 0,991 | 0,320 | 0,050 |
| | Geschlecht* | 0,044 | 0,009 | 346,077 | 5,067 | 0,000 | 0,027 | 0,060 | 25,679 | 0,000 | 0,010 |
| | Alter | -0,015 | 0,005 | 346,077 | -2,764 | 0,006 | -0,025 | -0,004 | 7,638 | 0,006 | 0,010 |
| | PAS | 0,017 | 0,007 | 346,077 | 2,311 | 0,021 | 0,002 | 0,031 | 5,343 | 0,021 | 0,010 |
| dmPFC_bearbeitet | Konstanter Term | 3,494 | 0,264 | 346,777 | 13,236 | 0,000 | 2,974 | 4,013 | 185,422 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,081 | 0,021 | 346,835 | 3,787 | 0,000 | 0,039 | 0,123 | 14,345 | 0,000 | 0,030 |
| | Geschlecht* | 0,092 | 0,022 | 346,829 | 4,229 | 0,000 | 0,049 | 0,134 | 17,886 | 0,000 | 0,020 |
| | Alter | -0,015 | 0,013 | 346,829 | -1,108 | 0,269 | -0,041 | 0,011 | 1,228 | 0,269 | 0,040 |
| | PAS | -0,016 | 0,018 | 346,829 | -0,896 | 0,371 | -0,052 | 0,019 | 0,802 | 0,371 | 0,040 |
| ACC_bearbeitet | Konstanter Term | 3,298 | 0,225 | 344,308 | 14,668 | 0,000 | 2,856 | 3,740 | 227,043 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,078 | 0,018 | 344,560 | 4,262 | 0,000 | 0,042 | 0,114 | 18,163 | 0,000 | 0,020 |
| | Geschlecht* | 0,076 | 0,018 | 344,474 | 4,119 | 0,000 | 0,040 | 0,112 | 16,963 | 0,000 | 0,030 |
| | Alter | -0,020 | 0,011 | 344,474 | -1,756 | 0,080 | -0,042 | 0,002 | 3,083 | 0,080 | 0,030 |
| | PAS | -0,001 | 0,015 | 344,474 | -0,071 | 0,943 | -0,032 | 0,029 | 0,005 | 0,943 | 0,050 |
| dlPFC_bearbeitet | Konstanter Term | 2,841 | 0,180 | 346,687 | 15,817 | 0,000 | 2,487 | 3,194 | 264,195 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,084 | 0,015 | 346,757 | 5,766 | 0,000 | 0,055 | 0,112 | 33,251 | 0,000 | 0,010 |
| | Geschlecht* | 0,050 | 0,015 | 346,749 | 3,408 | 0,001 | 0,021 | 0,079 | 11,616 | 0,001 | 0,040 |
| | Alter | -0,017 | 0,009 | 346,749 | -1,857 | 0,064 | -0,035 | 0,001 | 3,447 | 0,064 | 0,020 |
| | PAS | 0,009 | 0,012 | 346,749 | 0,753 | 0,452 | -0,015 | 0,034 | 0,567 | 0,452 | 0,030 |
| vlPFC_bearbeitet | Konstanter Term | 3,280 | 0,363 | 346,898 | 9,041 | 0,000 | 2,566 | 3,993 | 82,278 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | -0,077 | 0,029 | 346,858 | -2,631 | 0,009 | -0,135 | -0,019 | 6,920 | 0,009 | 0,040 |
| | Geschlecht* | 0,072 | 0,030 | 346,853 | 2,430 | 0,016 | 0,014 | 0,131 | 5,905 | 0,016 | 0,050 |
| | Alter | -0,004 | 0,018 | 346,853 | -0,200 | 0,841 | -0,040 | 0,032 | 0,040 | 0,841 | 0,050 |
| | PAS | -0,033 | 0,025 | 346,853 | -1,324 | 0,186 | -0,082 | 0,016 | 1,754 | 0,186 | 0,020 |

Tabelle 4: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: manuelle Korrekturen. CT = kortikale Dicke (in mm). PAS = positiver Bewertungsstil. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm). * Eine positive Korrelation mit dem Geschlecht bedeutet eine höhere Ausprägung der Variable bei Männern.

4.3 Konfirmatorische Analyse

4.3.1 H1: Zusammenhang der CT und PAS

Die Hypothese H1 wurde mit Hilfe gemischter linearer Modelle gerechnet und auf FDR korrigiert (siehe Kapitel 3.3.). Die vollständigen Ergebnisse sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zusammengefasst. Aufgrund der Ergebnisse der Voranalysen zum Mittelwertsvergleich der CT in spezifischen ROIs wurde die Hemisphäre im Modell berücksichtigt. Das gemischte lineare Modell ergab keinen signifikanten Einfluss der Interaktion aus Hemisphäre und PAS für alle ROIs, sodass die Interaktion aus dem Modell entfernt werden konnte.

Durchschnittliche CT. Den stärksten Einfluss auf die durchschnittliche CT hatte das Geschlecht ($F = 28.4$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.045$), gefolgt vom Alter ($F = 9.2$, $p = 0.003$, $\beta = -0.016$, $BH = 0.01$). Hierbei ergaben sich höhere Werte bei Männern sowie jüngeren Probanden. Das Alter korrelierte negativ mit der durchschnittlichen CT. PAS zeigte zuerst eine signifikante positive Assoziation mit der durchschnittlichen CT, welche jedoch der Benjamini-Hochberg Prozedur nicht standhalten konnte ($\beta = 0.018$, $F = 6.4$, $p = 0.012$, $BH = 0,01$).

dmPFC. Signifikanten Einfluss hatten das Geschlecht ($F = 16.21$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.087$, $BH = 0.02$) und die Hemisphäre ($F = 14.1$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.080649$, $BH = 0.03$). Hierbei fand sich höhere Werte bei Männern und auf der linken Hemisphäre. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang mit PAS nachgewiesen werden.

ACC. Den stärksten Einfluss auf die CT im ACC hatte das Geschlecht ($F = 19.51$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.083$, $BH = 0.01$), gefolgt von der Hemisphäre ($F = 15.79$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.074$, $BH = 0.02$) und dem Alter ($F = 4.44$, $p = 0.036$, $\beta = -0.024$). Hierbei fand sich höhere Werte bei Männern sowie auf der linken Hemisphäre. PAS zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die CT des ACC.

dIPFC. Im dIPFC zeigte sich der Haupteffekt von Hemisphäre ($F = 34.02$, $p = < 0.001$, $\beta = 0.084$, $BH = 0.01$) und Geschlecht ($F = 9.339$, $p = 0.002$, $\beta = 0.45$, $BH = 0.03$) signifikant. Höhere Werte konnten bei Männern und auf der linken Hemisphäre gezeigt werden. PAS zeigte keine signifikante Assoziation mit der CT des dIPFC.

vIPFC. Das Geschlecht wies einen signifikanten Zusammenhang mit der CT des vIPFC nach Korrektur der FDR auf ($F = 4.428$, $p = 0.036$, $\beta = -0.061$, $BH = 0.05$). Hierbei ergaben sich höhere Werte der durchschnittlichen CT bei Männern. PAS zeigte keinen signifikanten Einfluss.

Explorative Analyse der CT aller präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas in Abhängigkeit von PAS. Da sich der Zusammenhang der CT mit PAS in den spezifischen ROIs nicht bestätigte, wurde im Anschluss die Analyse explorativ auf alle präfrontalen ROIs

des Desikan-Killiany Atlas erweitert. Neben den ausgewählten, sehr spezifischen ROIs sind auch weitere präfrontal gelegene Regionen denkbar, welche einen Zusammenhang mit PAS aufweisen könnten. Hierfür wurden die Analysen explorativ um die präfrontalen Regionen des Desikan-Killiany Atlas erweitert. Das gemischt lineare Modell ergab hierdurch im lateralen OFC eine signifikante Korrelation der CT und PAS ($F = 7.295$, $p = 0.007$, $\beta = 0.28$). Weitere explorativ erfassten ROIs zeigten keine Signifikanz.

4.3.2 H2: Einfluss manueller Korrekturen

Korrelationen der bearbeiteten und unbearbeiteten CT. Mittels Pearson-Korrelation zeigte sich eine signifikante Korrelation der durchschnittlichen CT im bearbeiteten sowie unbearbeiteten Zustand ($r = 0.984$, $p = < 0.01$). Dies ließ sich auch in den ROIs ACC, dmPFC, dlPFC, vlPFC nachweisen. Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 12. Alle Korrelationen waren zum Signifikanzniveau von 0.05 signifikant mit $p = < 0.001$. Der Levene-Test ergab für alle ROIs eine Varianzgleichheit. Der t-Test ergab keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte. Die Mittelwerte unterschieden sich, mit $p = 0.51$ nicht signifikant um maximal 0.007 mm im dlPFC. Die Werte der unverarbeiteten Aufnahmen waren nicht signifikant größer als die bearbeiteten Aufnahmen (im Mittel um $m = 0.011$ mm, $p = > 0.33$).

Korrelation der bearbeiteten und unbearbeiteten ROIs des Desikan-Killiany Atlas. Die Assoziation ließ sich ebenso über alle Bereiche des Desikan-Killiany Atlas reproduzieren ($r = > 0.9$; $p = < 0.001$). Lediglich in 6 Arealen lag der Pearson-Korrelationskoeffizient unter 0.9 Punkten. Hierbei handelte es sich um den entorhinalen Kortex ($r(\text{links}) = 0.879$, $r(\text{rechts}) = 0.853$), die Insula ($r(\text{links}) = 0.802$, $r(\text{rechts}) = 0.831$), den lateralen Anteil des OFC ($r(\text{links}) = 0.885$, $r(\text{rechts}) = 0.777$), den medialen Anteil des OFC ($r(\text{links}) = 0.822$, $r(\text{rechts}) = 0.891$), den rostralen Anteil des ACC ($r(\text{links}) = 0.845$, $r(\text{rechts}) = 0.939$), den Lobulus parietalis superior ($r = (\text{rechts}) = 0.878$) sowie den Temporalpol ($r(\text{links}) = 0.856$, $r(\text{rechts}) = 0.863$). Die Korrelationen aller Regionen waren mit $p = < 0.001$ zum Signifikanzniveau von 0.05 signifikant. Eine Übersicht aller deskriptiven Werte ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Einfluss manueller Korrekturen auf die Ergebnisse des gemischten linearen Modells der CT und PAS. Alle Ergebnisse der oben beschriebenen Modelle konnten mit den unbearbeiteten Scans reproduziert werden. Es zeigte sich keine Abweichung des Modells oder Veränderung der Korrelation bedingt durch die Korrekturen. Auch hier zeigte sich in keiner ROI eine Korrelation, welche der Kontrolle nach Benjamini-Hochheimer Prozedur standhalten konnte. Auch in Bezug zur Assoziation der CT mit der Hemisphäre, dem Geschlecht und dem Alter zeigten sich vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 4).

Explorative Analyse: Einfluss manueller Korrekturen auf die Korrelation der CT in den präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas und PAS. Die Überprüfung der Gleichheit wurde ebenfalls mit den ROIs des Desikan-Killiany Atlas durchgeführt. Auch hier zeigte sich lediglich der laterale OFC signifikant in Bezug auf die Assoziation zwischen CT und PAS im gemischten linearen Modell unabhängig der Hemisphären ($F = 9.303$, $\beta = 0.002$, $p = 0.002$). Die Ergebnisse der explorativen Erweiterung der H1 um präfrontale ROIs des Desikan-Killiany Atlas lagen bei Berechnung mittels unverarbeiteter CT unverändert vor. Lediglich bei den berücksichtigten Kovariablen wurden die Ergebnisse teilweise beeinflusst. Änderungen zeigten sich im medialen OFC in Bezug zur Hemisphäre und dem Alter. Hier ergab sich ein signifikantes Ergebnis der Hemisphäre lediglich in den unverarbeiteten Aufnahmen, jedoch nicht in den bearbeiteten, in Bezug zum Alter waren ausschließlich Ergebnisse der bearbeiteten Aufnahmen signifikant. Einen weiteren Unterschied ergab sich im Gyrus frontalis superior in Bezug zum Alter. Hier ergab sich bezüglich des bearbeiteten Scans eine signifikante Assoziation ($p(\text{bearbeitet}) = 0.026$, $p(\text{unbearbeitet}) = 0.079$).

4.3.3 H3: Zusammenhang der CT und SR

Im gemischten Modell zeigte sich kein signifikanter Effekt der SR auf den durchschnittlichen Kortex oder die CT der spezifischen ROIs ACC, dlPFC, dmPFC, vlPFC.

Explorative Analyse der CT aller präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas in Abhängigkeit der SR. Die explorative Analyse der CT der präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas erfolgte mit dem oben bereits beschriebenen gemischten linearen Modell. Es zeigte sich ein zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikanter Zusammenhang des SR-Scores im gemischten Modell im medialen OFC ($F = 3.929$, $\beta = 0.016$, $p = 0.048$) und im rostralen mittelfrontalen Gyrus ($F = 7.334$, $\beta = 0.017$, $p = 0.007$). Im Modell des medialen OFC sowie der rostralen Anteile des Gyrus frontalis medius hatte zudem das Geschlecht eine signifikante Assoziation (medialer OFC: $F = 33.244$, $\beta = 0.076$, $p < 0.001$; rostrale Anteile des Gyrus frontalis medius: $F = 37.588$, $\beta = 0.065$, $p < 0.001$). Höhere Werte konnten bei Männern gezeigt werden. Zudem zeigte sich im rostralen Anteil des Gyrus frontalis medius die Hemisphäre signifikant, wobei höhere Werte auf der linken Hemisphäre vorlagen ($F = 55.959$; $\beta = 0.076$, $p < 0.001$). Die weiteren präfrontalen ROIs zeigten keine signifikante Interaktion.

Explorative Analyse der subkortikalen Regionen. Aufgrund der beschriebenen Funktionen der subkortikalen Regionen in der physiologischen Reaktion auf Stressoren wurden diese in Hypothese H3 explorativ überprüft, indem das oben beschriebene Modell um die Kovariante geschätztes intrakranielles Volumen erweitert wurde. Kein signifikanter Einfluss der SR konnte im Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Hippocampus, Nucleus Accumbens und in der Amygdala nachgewiesen werden.

4.3.4 H4: Zusammenhang der CT und LE

Die durchschnittliche CT ($F = 4.487$, $p = 0.035$, $\beta = -0.002$, $BH = 0.01$), sowie die Dicke des ACC ($F = 4.448$, $p = 0.036$, $\beta = -0.005$, $BH = 0.02$) zeigten sich zum Signifikanzniveau von 5 % signifikant, jedoch konnten sie der Korrektur der FDR durch die Benjamini-Hochberg Prozedur nicht standhalten. Somit zeigte sich nach der Prozedur keine Assoziation der LE auf die CT über den gesamten Kortex oder die ROIs ACC, dmPFC, dIPFC und vIPFC. Eine Übersicht der Ergebnisse des gemischten linearen Modells findet sich in Tabelle 9.

Explorative Analyse der präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas. Um mögliche weitere Zusammenhänge in präfrontalen Regionen zu überprüfen, erfolgte die explorative Erweiterung der Fragestellung. Über alle präfrontalen ROIs zeigten sich signifikante Ergebnisse der LE im Gyrus frontalis inferior Pars orbitalis ($p = 0.009$, $F = 6.934$, $\beta = -0.005$), sowie im Gyrus frontalis inferior Pars triangularis ($p = 0.018$, $F = 5.648$, $\beta = -0.004$) und in den rostralen Anteilen des Gyrus frontalis medius ($p = 0.037$, $F = 4.405$, $\beta = -0.003$). Hierbei erwies sich im Gyrus frontalis inferior Pars orbitalis ($F = 11.105$, $\beta = 0.055$, $p = 0.001$) sowie im Pars triangularis ($F = 30.715$, $F = 11.105$, $\beta = 0.069$, $p < 0.001$) zusätzlich das Geschlecht signifikant. Im Pars triangularis zeigte sich zudem das Alter signifikant ($F = 8.979$, $\beta = -0.023$, $p = 0.003$). Im Modell der rostralen Anteile des Gyrus frontalis medius erwies sich zusätzlich zur Variable LE die Hemisphäre ($F = 51.816$, $\beta = 0.073$, $p < 0.001$) und das Geschlecht ($F = 34.156$, $\beta = 0.06$, $p < 0.001$) signifikant. Höhere Werte konnten bei Männern und in der linken Hemisphäre gezeigt werden.

Explorative Analyse der subkortikalen Regionen. In Anbetracht der Funktion subkortikaler Regionen im Stressnetzwerk, erfolgten explorative Analysen der subkortikalen Volumina. Das beschriebene Modell wurde um die Kovariante geschätztes intrakranielles Volumen erweitert. Es ergab keinen signifikanten Einfluss der Interaktion aus Hemisphäre und LE, sodass die Interaktion aus dem Modell entfernt werden konnte. Eine explorative Analyse des Zusammenhangs der LE und den subkortikalen Volumina mit Hilfe des gemischten Modells ergab eine signifikante Korrelation lediglich im Globus pallidus. LE ($F = 6.769$, $p = 0.01$, $\beta = 7.086$), Hemisphäre ($F = 34.110$, $p < 0.001$, $\beta = 128.927$), Geschlecht ($F = 8.420$, $p = 0.004$, $\beta = 67.598$) sowie das geschätzte intrakranielle Volumen ($F = 114.331$, $p < 0.01$, $\beta = 0.001$) zeigten signifikante Einflüsse im Globus pallidus. Höhere Werte konnten bei Männern gezeigt werden. Kein signifikanter Einfluss der LE konnte im Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Hippocampus, Nucleus Accumbens und in der Amygdala nachgewiesen werden.

4.4 Folgeanalyse: Mediation des Zusammenhangs der CT und SR über PAS

Aufgrund der negativen Studienergebnisse der Haupthypothese wurde die beschriebene Mediation der Korrelation SR und CT mittels PAS nicht durchgeführt.

Ergebnisse

| | Standardabweichung | Mittelwert | Median | Modus | Minimum | Maximum |
|--|--------------------|------------|--------|---------|---------|---------|
| Durchschnittliche CT | 0,082 | 2,625 | 2,626 | 2,47874 | 2,395 | 2,866 |
| Durchschnittliche CT unbearbeitet | 0,083 | 2,630 | 2,631 | 2,68201 | 2,407 | 2,854 |
| ACC | 0,185 | 2,984 | 2,980 | 2,959 | 2,376 | 3,585 |
| ACC unbearbeitet | 0,181 | 2,989 | 2,992 | 2,84690 | 2,469 | 3,535 |
| dmPFC | 0,209 | 3,237 | 3,226 | 2,95030 | 2,766 | 4,046 |
| dmPFC unbearbeitet | 0,208 | 3,241 | 3,234 | 3,05850 | 2,769 | 4,079 |
| dIPFC | 0,144 | 2,609 | 2,611 | 2,55200 | 2,176 | 3,159 |
| dIPFC unbearbeitet | 0,145 | 2,616 | 2,615 | 2,40550 | 2,154 | 3,158 |
| vlPFC | 0,269 | 3,058 | 3,047 | 2,67790 | 2,192 | 3,917 |
| vlPFC unbearbeitet | 0,280 | 3,093 | 3,092 | 2,71450 | 2,115 | 4,197 |
| kaudale Anteile ACC | 0,163 | 2,559 | 2,539 | 2,630 | 2,160 | 3,061 |
| kaudale Anteile ACC unbearbeitet | 0,164 | 2,559 | 2,549 | 2,497 | 2,160 | 3,054 |
| kaudale Anteile Gyrus frontalis medius | 0,111 | 2,764 | 2,760 | 2,694 | 2,475 | 3,164 |
| kaudale Anteile Gyrus frontalis medius unbearbeitet | 0,112 | 2,777 | 2,771 | 2,755 | 2,484 | 3,178 |
| Frontalpol | 0,230 | 2,939 | 2,938 | 2,865 | 2,247 | 3,822 |
| Frontalpol unbearbeitet | 0,235 | 2,969 | 2,981 | 3,016 | 2,314 | 3,786 |
| Laterale Anteile OFC | 0,121 | 2,699 | 2,692 | 2,683 | 2,396 | 3,137 |
| Laterale Anteile OFC unbearbeitet | 0,121 | 2,745 | 2,739 | 2,727 | 2,435 | 3,128 |
| Mediale Anteile OFC | 0,123 | 2,516 | 2,524 | 2,469 | 2,203 | 2,900 |
| Mediale Anteile OFC unbearbeitet | 0,130 | 2,526 | 2,526 | 2,460 | 2,163 | 2,886 |
| IFG Pars opercularis | 0,115 | 2,787 | 2,786 | 2,670 | 2,466 | 3,160 |
| IFG Pars opercularis unbearbeitet | 0,114 | 2,792 | 2,791 | 2,732 | 2,475 | 3,193 |
| IFG Pars orbitalis | 0,158 | 2,882 | 2,888 | 2,862 | 2,399 | 3,365 |
| IFG Pars orbitalis unbearbeitet | 0,159 | 2,916 | 2,926 | 3,055 | 2,409 | 3,371 |
| IFG Pars triangularis | 0,122 | 2,623 | 2,626 | 2,602 | 2,322 | 2,996 |
| IFG Pars triangularis unbearbeitet | 0,124 | 2,636 | 2,636 | 2,667 | 2,330 | 3,044 |
| Rostrale Anteile ACC | 0,159 | 2,901 | 2,898 | 2,692 | 2,477 | 3,292 |
| Rostrale Anteile ACC unbearbeitet | 0,162 | 2,898 | 2,885 | 2,762 | 2,449 | 3,361 |
| Rostrale Anteile Gyrus frontalis medius | 0,108 | 2,532 | 2,533 | 2,462 | 2,245 | 2,891 |
| Rostrale Anteile Gyrus frontalis medius unbearbeitet | 0,108 | 2,539 | 2,544 | 2,562 | 2,246 | 2,899 |
| Gyrus frontalis superior | 0,111 | 2,952 | 2,954 | 3,032 | 2,684 | 3,302 |
| Gyrus frontalis superior unbearbeitet | 0,112 | 2,959 | 2,960 | 2,995 | 2,683 | 3,304 |

Tabelle 5: deskriptive Statistik bearbeiteter und unbearbeiteter ROIs. CT = kortikale Dicke (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm). OFC = orbitofrontaler Kortex (in mm). IFG = Gyrus frontalis inferior (in mm).

4.5 Zusammenfassung

Voranalysen. Zusammenfassend zeigte sich in den Voranalysen eine Korrelation zwischen der durchschnittlichen CT und der CT aller ROIs, sowie zwischen beiden Hemisphären. Der Vergleich deskriptiver Werte sowie die nachgewiesenen Korrelationen können zur Konfidenzprüfung der spezifischen ROIs verwendet werden. PAS, als Resilienzfaktor, wies wie erwartet eine negative Korrelation mit der SR auf, und zeigte keine Abhängigkeit vom Geschlecht.

Primäre Hypothese H1. Das für die primäre Hypothese H1 erstellte lineare gemischte Modell ergab nach Korrektur anhand der Benjamini-Hochberg Prozedur keine signifikante Assoziation über den gesamten Kortex sowie in den spezifischen ROIs dmPFC, ACC, dIPFC und vIPFC. Explorativ ergab sich ein positiver Zusammenhang des PAS auf die CT des lateralen OFC. Weitere präfrontale ROIs waren nicht signifikant.

Sekundäre Hypothese H2. Für Analysen der Beeinflussung der Ergebnisse durch manuelle Korrekturen wurden Korrelationen der bearbeiteten und unbearbeiteten ROIs, sowie ein generalisiertes lineares gemischtes Modell gerechnet. Die durchschnittliche CT, alle spezifischen ROIs sowie sämtliche ROIs des Desikan-Killiany Atlas zeigten starke Korrelationen. Das generalisierte lineare gemischte Modell ergab keine signifikante Veränderung der Assoziationen durch manuelle Korrekturen.

Tertiäre Hypothesen H3 und H4. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der SR und der CT aller spezifischen Regionen. Explorativ fand sich eine positive Assoziation im mittleren OFC sowie im rostralen mittelfrontalen Gyrus. Subkortikale Regionen wiesen keine signifikante Assoziation auf.

Die Analyse des Zusammenhangs der LE und der CT zeigte nach der Benjamini-Hochberg Prozedur keine signifikanten Ergebnisse. Explorativ ergaben sich negative Zusammenhänge im Gyrus frontalis inferior Pars orbitalis und Pars triangularis und dem rostralen Anteil des Gyrus frontalis medius des Desikan-Killiany Atlas. Bei der Analyse der subkortikalen Regionen zeigte sich eine positive Assoziation mit dem Volumen des Globus Pallidus.

Weiterführende Analysen. Aufgrund der Nullresultate im gemischten Modell zum Zusammenhang des PAS und der CT im dmPFC, ACC, dIPFC und vIPFC wurde die Folgeanalyse zur Mediation von PAS auf den Zusammenhang der CT und SR nicht verfolgt.

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der CT im PFC, die sowohl von PAS als auch von Stress beeinflusst werden könnte. Dazu wurden ROIs funktioneller Studien übernommen und die primäre Hypothese (H1) eines positiven Zusammenhangs zwischen der CT und PAS entwickelt (Kampa et al. 2018). Hierbei handelte es sich um folgende Regionen: dmPFC, ACC, dlPFC und vlPFC.

In dieser Arbeit wird im Rahmen der PASTOR-Theorie der Schwerpunkt auf PAS gelegt (Kalisch et al. 2015a). PASTOR postuliert, dass die Aufrechterhaltung der psychischen Gesundheit durch eine realistisch-optimistische, nicht negative Bewertung potenzieller Stressoren erreicht werden kann. Das Individuum kann dabei die Reaktion auf einen Stressor auf ein optimales Niveau reduzieren, um einen ineffizienten Ressourceneinsatz, unnötigen Stress und dessen schädliche Auswirkungen zu vermeiden (Kalisch et al. 2015a; Kampa et al. 2018).

Des Weiteren wurde die Wirkung von Stress auf die CT überprüft. Hierfür wurde der Einfluss der SR (H3) sowie der LE (H4) untersucht.

Eine geplante Mediationsanalyse, welche den Einfluss von PAS auf den Zusammenhang von SR und der CT überprüfen sollte (H5), konnte aufgrund vorheriger Ergebnisse nicht durchgeführt werden.

Zusätzlich wurde methodisch die Notwendigkeit manueller Oberflächenkorrekturen bei der Berechnung der CT überprüft (H2), da es sich hierbei um ein sehr aufwendiges und ressourcenintensives Verfahren mit zweifelhaftem statistischem Nutzen handelt.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen PAS, SR oder LE und CT in den ausgewählten Regionen nachgewiesen werden. Explorative Analysen zeigten jedoch positive Zusammenhänge zwischen PAS und dem lateralen OFC sowie zwischen SR und dem medialen OFC und dem rostralen Gyrus frontalis medius. Für LE wurden explorativ negative Zusammenhänge mit der CT des inferioren Gyrus frontalis, der Pars orbitalis, der Pars triangularis und dem rostralen Anteil des Gyrus frontalis medius gefunden. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen LE und subkortikalen Regionen zeigte sich ein negativer Zusammenhang auf das Volumen des Globus pallidus. Manuelle Korrekturen hatten keinen signifikanten Einfluss.

5.1 Voranalysen

In Bestätigung der Ergebnisse Bögemann et al. (2022) konnte in Voranalysen ein negativer Zusammenhang zwischen PAS und SR gefunden werden. Probanden, welche PAS regelmäßig nutzen, weisen demnach tendenziell weniger gesundheitliche Beeinträchtigungen durch stressauslösende Situationen auf. Hierdurch wird der protektive Nutzen gegenüber

stressassoziierten Erkrankungen im Rahmen der PASTOR unterstützt (Kalisch et al. 2015a). Das Konzept der Stressreduktion durch PAS basiert auf den frühen Erkenntnissen von Lazarus und Folkman aus dem Jahr 1984. Diese untersagen eine starre Reiz-Reaktions-Beziehung und bewerten stressbedingte Reaktionen abhängig von der individuellen Bewertung und Interpretation der Situation, was die Grundlage der aktuellen Resilienzforschung bildet (Lazarus und Folkman 1984).

Vor dem Hintergrund der geschlechtsspezifischen Entwicklung von Coping-Strategien nach Eschenbeck et al. (2007) wurde die Geschlechtsabhängigkeit von PAS untersucht. Eschenbeck et al. (2007) beschreiben signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in drei Bewältigungsstrategien. Mädchen erzielten höhere Werte in der Inanspruchnahme sozialer Unterstützung und der Problemlösung, während männliche Probanden ein verstärktes Vermeidungsverhalten zeigten (Eschenbeck et al. 2007). In dieser Arbeit konnte kein geschlechtsabhängiger Unterschied im PAS nachgewiesen werden. Dennoch wurde das Geschlecht aufgrund seiner Auswirkungen auf die CT in den nachfolgenden Analysen berücksichtigt (Sowell et al. 2007). So werden geschlechtsabhängige Unterschiede in der Entwicklung des Gehirns, sowie in der regionalen CT beschrieben (Sowell et al. 2007; Im et al. 2006). Obwohl der Einfluss des Geschlechts auf das Volumen stärker ausgeprägt ist als auf die CT, sollte das Geschlecht auch bei Analysen der CT berücksichtigt werden (Wierenga et al. 2014).

5.2 Diskussion der Hypothesen H1, H3 und H4

Zunächst sei die Analyse der durchschnittlichen CT über den gesamten Kortex betrachtet. Hier zeigt sich unter Vernachlässigung der FDR ein positiver Zusammenhang mit PAS (H1), ein negativer Zusammenhang mit LE (H4) und kein Zusammenhang mit der SR (H3), was im Folgenden diskutiert werden soll. Nach der Kontrolle der FDR konnte kein signifikanter Zusammenhang für die Hypothesen H1, H3 und H4 mehr gezeigt werden.

Für die Beantwortung der Hypothese H1 bezüglich einer Beziehung zwischen der CT und PAS erwies sich zuerst die durchschnittliche CT signifikant, konnte jedoch der Benjamini-Hochberg Prozedur nicht standhalten. Dennoch soll im Folgenden unter Vernachlässigung der Kontrolle der FDR auf einen möglichen Zusammenhang zwischen durchschnittlicher CT und PAS näher eingegangen werden. Hierfür könnten unterschiedliche Erklärungsansätze herangezogen werden. Zum einen könnte das komplexe Netzwerk, welches für PAS erforderlich ist, mehrere diffuse Regionen über den gesamten Kortex betreffen. Andererseits könnte der Zusammenhang auch durch die Wirkung des PAS als Resilienzfaktor erklärt werden.

Bei der Betrachtung des ersten Ansatzes steht die kognitive Komponente des PAS im Vordergrund. Bewertungstheorien gehen davon aus, dass Qualität und Grad emotionaler Reaktionen, nicht das Ergebnis einfacher, feststehender Reiz-Reaktions-Beziehungen sind,

sondern auf Bewertungsprozessen beruhen (Lazarus und Folkman 1984). Die Stressreaktion wird demnach wesentlich durch die Bewertung des Ausmaßes (Unannehmlichkeit oder Unvereinbarkeit mit Zielen und Bedürfnissen), der Eintrittswahrscheinlichkeit und des Bewältigungspotenzials bestimmt (Lazarus und Folkman 1984). Bedenkt man, dass das Ausmaß der Stressreaktion von der Beurteilung abhängt, die einer Situation oder einem Reiz zugeschrieben wird, wird deutlich, dass selbst einfache Emotionen aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Bewertungen entlang vielfältiger Bewertungsdimensionen resultieren (Kalisch et al. 2015a). Das bedeutet, dass ein und derselbe Reiz unter abweichenden Umständen oder bei verschiedenen Personen unterschiedliche emotionale Reaktionen hervorrufen kann. Die neurobiologische Forschung zu Bewertungsprozessen befindet sich noch in einem relativ frühen Stadium (Kalisch und Gerlicher 2014). Dennoch stimmen die meisten Studien darin überein, dass Bewertungsprozesse nicht aus einem einzigen Prozess bestehen, sondern wahrscheinlich aus mehreren kognitiven Operationen zusammengesetzt sind, welche parallel oder seriell ablaufen (Kalisch et al. 2015a). Betrachtet man also diese komplexe neurokognitive Verarbeitung, so lässt sich ein möglicher Zusammenhang zwischen PAS und der durchschnittlichen CT durch die neuronale Integrität verschiedener Regionen begründen. Auch vorherige Studien zur allgemeinen Emotionsregulation unterstreichen diese Annahme. In zahlreichen Studien und Metaanalysen konnten derartige komplexe Aktivierungen bereits funktionell dargestellt werden (Kohn et al. 2014; Buhle et al. 2014; Kalisch 2009). Auch auf struktureller Ebene beschrieben Deng et al. (2014) einen Zusammenhang der Morphometrie in umfangreichen Hirnregionen.

In Anbetracht der Emotionsregulation sind zwei verschiedene Modelle führend. Im ersten Modell wird die regionale Theorie beschrieben, bei welcher die Interaktionen spezifischer Regionen im Vordergrund stehen (Ochsner et al. 2002; Gross 2002; Wager et al. 2008), während die zweite Theorie eher von einem globalen Zusammenspiel ausgeht (Barrett 2009; Lindquist und Barrett 2012). Eine weitere Theorie integriert beide Ansätze als komplementäre Perspektiven. So beschreiben Brandl et al. (2018) in ihrer funktionellen Studie ein allgemeines Netzwerk der Emotionsregulation, welches über spezifische Knotenpunkte gesteuert wird. Zu nennen seien die Amygdala, der Cuneus, der PFC sowie der posteriore cinguläre Kortex. Bei diesen Knotenpunkten handelt es sich um spezifische Regionen der regionalen Theorie unter Berücksichtigung eines globalen Zusammenhangs (Brandl et al. 2018). Überträgt man die Ergebnisse der Studien zur funktionellen Konnektivität in Emotionsregulationsprozessen auf die Fragestellung bezüglich PAS, könnte eine globale Beeinflussung der CT durch PAS erklärt werden.

Der zweite Ansatz welcher die Wirkung von PAS als Resilienzfaktor beschreibt, bezieht sich auf seine stressabhängige Wirkung. Dieser Ansatz sollte auch in der ursprünglich geplanten Folgehypothese H5 verfolgt werden, in der die Wirkung des PAS als Resilienzfaktor im

Rahmen der Mediation zwischen SR und CT analysiert werden sollte. Betrachtet man PAS als zeitlich relativ stabilen generellen Schlüsselfaktor, so wäre zu erwarten, dass die vorbeschriebene stressassoziierte globale Atrophie des Kortex durch PAS reduziert werden könnte (McEwen und Akil 2020; Pruessner et al. 2017; Kalisch et al. 2015a). Folglich könnte bei Probanden, die PAS wesentlich nutzen, höhere Werte der CT angenommen werden. Die Bezeichnung als generellen Faktor beschreibt, dass PAS sehr früh pathologische Prozesse hemmt und damit die Stressreaktion unterdrückt, noch bevor sie sich physiologisch manifestiert (Petri-Romão et al. 2024a; Kalisch et al. 2015a). Durch die Wirkung auf das frühe Stressnetzwerk wird die neurohormonelle Stressachse bereits initial gehemmt und führt damit zur Verringerung des Glukokortikoidspiegels (Petri-Romão et al. 2024a). Negative Auswirkungen können verhindert werden. Hirnmorphologisch wäre auf Dauer mit einer verringerten neuronalen Atrophie zu rechnen (Duman 2002). In Anbetracht der Resilienztheorie beschreiben Kahl et al. (2020) einen Zusammenhang der Resilienz und der CT in weitgreifenden Clustern, weshalb der Zusammenhang eines reduzierten Maßes an Resilienz mit einer verminderten CT abgeleitet wurde (Kahl et al. 2020).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit liegt in der Darstellung des Zusammenhangs zwischen Stress und der CT. Gemäß der Literatur zum Einfluss von Stress und Stresshormonen auf die histologische Architektur, das Volumen und die CT des PFC, wurde ein negativer Zusammenhang zwischen SR oder LE und der CT in stressassoziierten präfrontalen ROIs erwartet (Liu et al. 2015; Brown et al. 2005; Davidson und McEwen 2012).

Es lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen SR und der CT der spezifischen Regionen vor (H3). Zunächst zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang der LE und der durchschnittlichen CT (H4). Dieser Einfluss hielt jedoch der Benjamini-Hochberg Prozedur für multiples Testen nicht stand. Demnach konnte der Zusammenhang statistisch nicht bestätigt werden. Betrachtet man dennoch einen möglichen Zusammenhang anhand früherer Literatur, finden sich negative Effekte auf das Gehirn (Aberizk et al. 2021; McEwen und Akil 2020). So zeigten Aberizk et al. (2021) eine negative Assoziation zwischen der CT und LE. Eine pathophysiologische Erklärung für dieses Phänomen kann anhand des BDNF gefunden werden, stressbedingte Aktivierungen der HPA-Achse führen zu dauerhaft erhöhten Glukokortikoidspiegeln mit proinflammatorischer Wirkung (Bätge et al. 2018). Glukokortikoide unterdrücken den BDNF-Spiegel, wodurch Auswirkungen auf das Wachstum und die Differenzierung von Neuronen bedingt werden. Anomalien und Atrophien können die Folge sein (McEwen und Akil 2020; Pruessner et al. 2017). Auf weitere Erklärungsansätze wie die metabolische Vulnerabilität der Neuronen unter hohen Konzentrationen an Monoaminen oder die stressbedingte Exzitotoxizität wurde bereits näher eingegangen.

Berücksichtigt wurde auch die Annahme, dass die Stressorexposition in keiner direkten Beziehung zum Stressempfinden steht, sondern mehreren Interpretations-, Bewertungs- und Anpassungsprozessen unterliegt. Unterstützt wird diese Annahme durch die Betrachtung der Inzidenz stressassoziierter Erkrankungen. Glücklicherweise liegt diese deutlich unter der Anzahl schwerwiegender LE (Vries und Olf 2009). Obwohl mehr als 80 % der westlichen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens sogar traumatische Ereignisse erleben, liegt die Gesamtlebenszeitprävalenz psychischer Erkrankungen zwischen 25 % und 50 %. Die Prävalenz der posttraumatischen Belastungsstörung beträgt lediglich 7.4 % (Vries und Olf 2009; Kessler et al. 2007). Um auf die hier untersuchte Hypothese hinsichtlich der LE zurückzukommen, könnte unter Vernachlässigung der FDR ein Zusammenhang durch die allgemeine neurotoxische Wirkung von Stresshormonen begründet werden.

Die Analysen unterliegen jedoch methodischen Einschränkungen, welche die negativen Ergebnisse begründen könnten. Das Probandenkollektiv dieser Studie besteht ausschließlich aus Probanden, die in ihrem Leben bereits mehr als vier kritische LE erlebt haben, d. h. keiner der Probanden ist als stressnaiv einzustufen. Hierbei zu beachten ist, dass eine moderate Stressbelastung im Kindesalter gemäß dem Konzept der Stressimpfung als resilienzfördernd betrachtet wird (Ashokan et al. 2016). Vor allem kontrollierbarer und moderater Stress in frühen Lebensjahren kann zu einer erhöhten Resilienz im späteren Leben beitragen, eine Hypothese, die sich sowohl auf Tier- als auch auf Humanstudien stützt (Ashokan et al. 2016). Seery et al. (2010) beschreiben in ihrer longitudinalen Studie einen U-förmigen Zusammenhang zwischen kumulativen LE und dem Outcome der Probanden. Personen mit einer moderaten Anzahl an LE zeigen im Vergleich zu Probanden mit hoher oder fehlender Stressorexposition eine abgeschwächte Reaktion auf spätere Stressorexpositionen (Seery et al. 2010). Eine Beeinflussung der Resilienz und der SR aufgrund der LE im frühen Alter wäre demnach denkbar. Diese könnten auch Auswirkungen auf die CT haben und die hier analysierten negativen Studienergebnisse erklären. Weitere Studien zur CT unter Berücksichtigung der Theorie der Stressimpfung sind denkbar.

Zudem sollte die Variable SR in Anbetracht der Stressimpfung genauer beachtet werden. Bei SR handelt sich um die Residuen der Regressionsgeraden zwischen Stressorexposition und psychischer Gesundheit, wobei die Stressorexposition z-normiert und somit immer abhängig vom untersuchten Probandenkollektiv ist. Bei mindestens 4 LE in der Vergangenheit könnte das hier gewählte Probandenkollektiv demnach von einer möglichen Stressimpfung betroffen sein. Ein möglicher Vergleich der Bewältigung von Stress und den Auswirkungen auf die psychische Gesundheit zwischen Personen mit LE und stressnaiven Probanden in weiteren Studien wäre denkbar. Für eine genauere Analyse der Auswirkungen objektiver Stressbelastungen auf die CT sind auch hier Follow-up-Studien über längere Zeiträume und

unter differenzierter Berücksichtigung von Alter und Bewertung kindlicher Stressbelastung notwendig.

In Hypothese H4 wurde ein weiterer, zunächst signifikanter Zusammenhang beobachtet. Auch im ACC zeigten LE einen signifikanten negativen Zusammenhang, welcher der Kontrolle der FDR nicht standhalten konnte. Der ACC ist als Teil des limbischen Systems maßgeblich an der Regulation von Emotionen beteiligt (Trepel 2022, 201–270). Zu seinen Aufgaben gehören Emotionsregulation, Aufmerksamkeitssteuerung und Angstverarbeitung. Strukturelle Veränderungen ließen sich in Resilienz- und Stressstudien nachweisen. Es zeigte sich ein reduziertes Volumen bei Personen nach einem Trauma oder bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (Gupta et al. 2017). Sekiguchi et al. (2015) postulierten, dass ein reduziertes Volumen des ACC einen Vulnerabilitätsfaktor für Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung darstellen könnte. Darüber hinaus führen Läsionen im ACC zu einem Anstieg von Stresshormonen, was ihre Rolle bei der Unterdrückung der Stressreaktion unterstreicht (Defovic et al. 2009). Ein Zusammenhang der LE und der CT des ACC sollte demnach ebenfalls in nachfolgenden Arbeiten betrachtet werden.

Zusammenfassend ergaben sich, entgegen unseren Hypothesen vor der Korrektur für multiples Testen, lediglich für die durchschnittliche CT in Bezug auf PAS und die durchschnittliche CT sowie die des ACC in Bezug auf LE signifikante Ergebnisse. Nach der Benjamini-Hochberg Prozedur konnte kein signifikanter Einfluss von PAS, LE und SR auf die durchschnittliche CT sowie auf die CT der Regionen dmPFC, ACC, dlPFC, vlPFC nachgewiesen werden. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse müssen somit die Hypothesen H1, H3 und H4 verworfen werden. Hierfür können unterschiedliche Erklärungsansätze herangezogen werden. Diese sind im Folgenden erläutert.

In Anbetracht neuerer Analysen zeigen sich Übereinstimmungen mit den hier aufgeführten Ergebnissen. Ferschmann et al. (2021) betrachteten explorativ den Zusammenhang der CT und Neubewertungstendenz mittels des Selbstbeurteilungsinstruments zur Emotionsregulation Emotion Regulation Questionnaire, ohne den Nachweis signifikanter Cluster im PFC. Zu beachten sei hier die deutlich abweichende Altersstruktur der Probanden. Während in Ferschmann et al. (2021) die Altersverteilung von 8 bis 26 Jahren lag, wurden in dieser Studie junge Erwachsene zwischen 18 und 21 Jahren eingeschlossen.

Vijayakumar et al. (2014) untersuchten Neubewertung bei 12- bis 16-Jährigen. Bei Mädchen oder Frauen wurde entgegen unserer Hypothese eine signifikante Assoziation zwischen einer stärkeren Ausdünnung des linken lateralen PFC und einer erhöhten Neubewertungstendenz gefunden. Bei Männern war diese Assoziation nicht signifikant (Vijayakumar et al. 2014). Auch handelt es sich hier um jüngere Patienten als sie in unserer Studie berücksichtigt wurden.

Vijayakumar et al. (2014) begründet dies anhand der möglichen früheren Entwicklung des weiblichen Gehirns, auf welche in der Literatordiskussion im Kapitel 2.3.2 eingegangen wurde.

Methodische Unterschiede zu früheren strukturellen Studien ergeben sich aus den unterschiedlichen Messmethoden. Die konventionelle Volumenmessung mit VBM zeigt häufig Abweichungen im Vergleich zur CT mit SBM (Sowell et al. 2007). Dies ist vor allem auf die Jakobiner-Modulation zurückzuführen. Hinzu kommt, dass die Mehrheit der CT-Studien auf explorativen Analysen über dem gesamten Gehirn basieren. Hypothesengeleitete Analysen spezifischer ROIs sind nicht vorherrschend. Auch die Ergebnisse der hypothesengeleiteten Untersuchungen zur CT mit FreeSurfer können nicht direkt auf die verwendeten spezifischen ROIs übertragen werden, da es sich meist um Analysen der ROIs des Desikan-Killiany Atlas handelt, die wesentlich größer sind als die hier gewählten ROIs.

In der kritischen Diskussion möglicher Limitationen soll weiterhin die Auswahl der ROIs betrachtet werden. Die ROIs stammen aus den zugrunde liegenden funktionellen Metaanalysen Buhle et al. (2014) und Kampa et al. (2018) und wiesen dort in funktionellen MRT-Untersuchungen eine Aktivierung bei Neubewertungsaufgaben auf. In dieser Arbeit konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang auf struktureller Ebene in den Regionen nachgewiesen werden. Die neuronale Plastizität beschreibt zwar die Anpassung des Nervensystems an innere und äußere Einflüsse und erklärt Zusammenhänge zwischen Funktion und Struktur, es kann jedoch nicht vollständig von der Funktion auf die Struktur geschlossen werden (Mateos-Aparicio und Rodríguez-Moreno 2019).

Kritisch zu betrachten sind die Bezeichnungen und Definitionen der präfrontalen Subregionen, da es keine standardisierte Klassifizierung des PFC gibt, welche in der Literatur allgemein akzeptiert und angewandt wird (Dixon et al. 2017). Dies führte zu erheblichen Unterschieden bei der Benennung von Subregionen, da dieselbe Bezeichnung in verschiedenen Studien verwendet wurde, um anatomisch differente Hirnregionen zu beschreiben. Wie von Dixon et al. (2017) ausführlich beschrieben, erschweren diese unterschiedlichen Benennungen eine systematische Darstellung der Rolle des PFC in der Emotionsregulation erheblich.

Zu beachten sei zudem die allgemeine Kritik an funktionellen Studien. Funktionelle Analysen stellen die Basis der Hypothesenfindung dar. In der Regel handelt es sich um Aufgaben mit klar definierten Stimuli. In funktionellen Studien wird ein breites Spektrum unterschiedlicher Reize verwendet, darunter Bilder, Gesichter, Filmausschnitte, Belohnungen und Formen (Morawetz et al. 2017). Die ersten Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass eher die Art der Emotionsinduktion als der Prozess der Emotionsregulation selbst die Aktivierungsmuster bestimmen könnte. Zum Beispiel fand Kalisch (2009) im Vergleich zweier Metaanalysen stimulusabhängige Unterschiede in der Aktivierung frontaler Regionen und beschrieb zusätzliche Cluster im rechten Gyrus frontalis medius bei Verwendung von Schmerz und

Filmausschnitten als Stimuli. Unterstützend konnte auch in Morawetz et al. (2016) eine stärkere Aktivität innerhalb des Emotionsregulationsnetzwerks beim Betrachten von Filmen im Vergleich zu Bildern nachgewiesen werden. Die darauf aufbauende Metaanalyse Morawetz et al. (2017) ergab jedoch konsistente Veränderungen in der Hirnaktivität. Dies deutet darauf hin, dass die spezifische Art des Stimulus nicht der primäre Faktor für die neuronale Antwort darstellt. Prozesse der Emotionsregulation sind weitgehend stimulusunabhängig. Allerdings kann die Komplexität und Heterogenität des Stimulus die Rekrutierung kognitiver Ressourcen während der Emotionsregulation beeinflussen (Morawetz et al. 2017). Zusammenfassend deuten die Erkenntnisse vorheriger Studien demnach daraufhin, dass das Netzwerk der Emotionsregulation relativ unabhängig von der Wahl des Stimulus in funktionellen Studien ist (Morawetz et al. 2017). Dennoch sollte die Relevanz der Ergebnisse aus kontrollierten funktionellen Studien für allgemeine, alltagsrelevante Aktivierungen, die sich in Veränderungen der CT manifestieren könnten, kritisch hinterfragt werden. Es könnte ein entscheidender Unterschied der kognitiven Verarbeitung von stressbelastenden Alltagssituationen und kontrollierten Bedingungen im Experiment geben.

Des Weiteren sollte die zeitliche Verarbeitung im funktionellen Experiment berücksichtigt werden. Durch Neubewertung bedingte Aktivierungen unterliegen einer zeitabhängigen Komponente, die zunächst die Neubewertungsimplementierung, später die Verarbeitung im Arbeitsgedächtnis und abschließend die Erfolgskontrolle widerspiegelt (Kalisch 2009). Dies führt beispielsweise zu einer Verschiebung der Aktivität des lateralen PFC von links nach rechts sowie von posterior nach anterior (Kalisch 2009; Paret et al. 2011).

Bezüglich der ROIs ist die Kritik an funktionellen MRT-Studien aufgrund der hohen Falsch-Positiv-Rate zu berücksichtigen. Eklund et al. (2016) fanden in einer Analyse von fast 500 gesunden Personen einen Anteil von bis zu 70 % falsch positiven Ergebnissen. Dies könnte auf viele falsch positive Ergebnisse funktioneller MRT-Studien hindeuten (Greve und Fischl 2018).

Zudem stellen die ROIs von Kampa et al. (2018) bereits gemittelte ROIs der zugrunde liegenden Metaanalyse Buhle et al. (2014) dar. Es ergeben sich demnach geringfügige Veränderungen der Regionen gegenüber den ursprünglichen funktionellen ROIs. Da die Arbeit auf funktionellen ROIs basiert, handelt es sich um sehr spezifische und kleine Regionen mit einem Volumen von nur 7.24 cm³ bei einem Radius von 12 mm oder 5.12 cm³ bei einer Kantenlänge eines rechteckigen Prismas von 20x16x16 mm. Auf diese Weise kann die Komplexität des neuronalen Netzes, aus dem der PFC besteht, nicht adäquat wiedergegeben werden, obwohl diese Vernetzung für seine Funktionalität unerlässlich ist (Brandl et al. 2018). Gerade diese Komplexität ist sowohl für Bewertungsprozesse als auch für die

Stressverarbeitung von zentraler Bedeutung. Für die Untersuchung des gesamten Stressregulationsnetzwerks in Bezug zur CT sind weitere Studien notwendig.

Der zweite Aspekt betrifft die Auswahl der Probanden. Es handelt sich um junge Erwachsene, bei welchen die Entwicklung des PFC noch nicht abgeschlossen ist. Dies begründet eine erhöhte Vulnerabilität des zentralen Nervensystems gegenüber äußeren und inneren Einflüssen (Arain et al. 2013). Die Vermutung liegt nahe, dass sich gerade deshalb stressbedingte Veränderungen besonders früh zeigen. Gleichzeitig erschwert dies die Interpretation der Ergebnisse, da altersbedingte physiologische Veränderungen in dieser Altersspanne besonders ausgeprägt sind (Arain et al. 2013). Auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung des Gehirns wirken auf die CT (Mutlu et al. 2013). In diesem Fall kann eine Ausdünnung des Kortex sowohl auf der stressbedingten Neurotoxizität beruhen, als auch als Zeichen einer frühzeitigen neuronalen Entwicklung und Differenzierung gewertet werden (Vijayakumar et al. 2014). Die Interpretation und Aussagekraft werden trotz Berücksichtigung des Alters im statistischen Modell erschwert. Betrachtet man vorherige Studien zu Veränderungen der CT, so sind diese in der Regel mit Probanden einer größeren Altersspanne durchgeführt worden, weshalb Ergebnisse früherer Studien nicht direkt auf die hier vorgestellten Ergebnisse übertragbar sind (Raznahan et al. 2010; Sowell et al. 2007). Weitere Studien könnten durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen PAS und der CT über ein breiteres Altersspektrum zu untersuchen. Gruppenspezifische Analysen verschiedener Altersklassen wären hierbei zu diskutieren.

Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie ist die relativ geringe Stichprobengröße ($n = 196$). Es besteht die Gefahr, dass kleine Effekte aufgrund unzureichender statistischer Power nicht erkannt werden. Dies könnte insbesondere bei subtileren Zusammenhängen relevant sein. Zukünftige Studien sollten größere Stichproben umfassen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern.

Da die Variablen LE, SR und PAS auf Selbstbeurteilungsinstrumenten beruhen, sei als weiterer Punkt die allgemeine Kritik an solchen zu nennen. Selbstbeurteilungsinstrumente gelten als anfällig für Verzerrungen, da Effekte wie soziale Erwünschtheit, intern konsistente Erinnerungsfehler, Framing-Effekte und Stimmungskongruenzen die Angaben beeinflussen (Koval et al. 2023; Petri-Romão et al. 2024a). Betrachtet man die Variablen getrennt, ergeben sich weitere Kritikpunkte.

Wie Koval et al. (2023) folgern, korreliert die Anwendung der Strategien zur Emotionsregulation im Fragebogen nicht immer mit der Nutzung im Alltag. Des Weiteren kann die Erfassung von Bewertungsprozessen durch Selbstbeurteilungsbögen nur subjektiver Natur sein, da die objektiv richtige Beantwortung der Frage ein vollständiges Prozessbewusstsein voraussetzt, wie Petri-Romão et al. (2024a) und Kalisch et al. (2015b) in ihren Arbeiten

beschreiben. Demnach kann ein Fragebogen allein den bewussten Teil des Prozesses abbilden. Bei genauerer Betrachtung sind vor allem implizite Verarbeitungsprozesse und Hemmungen meist unbewusst. Der Validität sind damit zwangsläufig Grenzen gesetzt. Das Instrument PASS-process ist daher in erster Linie ein Abbild der kognitiven Prozesse der Bewertung. Nichtsdestotrotz sind Selbstbeurteilungsbögen bedeutsame Methoden zur Erfassung von Bewertungs- und Bewältigungsstrategien, da sie wichtige und relevante Erkenntnisse liefern (Petri-Romão et al. 2024a). Vor dem Hintergrund, dass die Bewertung relevanter Lebenssituationen nicht zu einem einmaligen Zeitpunkt, sondern wiederholt und häufig retrospektiv erfolgt, bedeutet dies, dass die Bewertung als ein integrativer und langfristiger Prozess anzusehen ist (Quirin et al., 2015). Er erstreckt sich über die gesamte Lebensspanne und berücksichtigt Auswirkungen auf übergeordnete Bedürfnisse und Ziele. Hierzu gehört unter anderem eine stabile Identität (Kalisch et al., 2015). Die Selbsteinschätzung einer Person, wie sie Stressoren in der Regel bewertet, kann wahrscheinlich als die langfristige integrative Bewertungstendenz verstanden werden (Petri-Romão et al. 2024a). Dies impliziert, dass die Erfassung von Bewertungsstilen in retrospektiven Fragebögen vermutlich besser geeignet sind, um langfristige Bewertungstendenzen zu erfragen, als Bewertungen einer aktuellen Reaktion (Petri-Romão et al. 2024a).

Betrachtet man die Variable SR, ist Folgendes zu beachten: SR beschreibt die auftretenden Gesundheitsprobleme in Relation zur Stressorexposition (Kalisch et al. 2020). Um nahezu alle denkbaren Stressoren und Beeinträchtigungen zu berücksichtigen, ergibt sich ein Konstrukt aus insgesamt 113 Items (GHQ mit 28 Items, LEQ mit 27 Items, MIMIS mit 58 Items). Eine derart hohe Anzahl von Items ist fehleranfällig, da das Risiko fehlender Angaben steigt. Nur bei 44.39 % der Probanden waren die Angaben aller Fragebögen vollständig, sodass eine Analyse der lückenlosen Datensätze (SR_vollständig) durchgeführt werden konnte, deren Auswertungen ergänzend im Anhang zu finden sind. Für 85.7 % der Probanden konnte trotz fehlender Angaben ein SR-Score berechnet werden. Sowohl für die SR als auch für die Analysen der SR_vollständig, also der Analyse der explizit vollständigen Datensätze, zeigte sich kein signifikanter Effekt auf die CT (H3).

Der relativ neue SR-Score wurde nur in wenigen Studien zur Reaktion auf Stress auslösende Ereignisse angewandt. Vorherige Literatur bezieht sich meist auf klinische Parameter zur Messung der Reaktivität. Beispielsweise verwendeten Chiappelli et al. (2017) zur Messung der allosterischen Belastung insgesamt 13 stressrelevante laborchemische und klinische Biomarker. Hiermit untersuchten sie einen Zusammenhang der allosterischen Last und der durchschnittlichen CT sowie verschiedener frontaler, temporaler und parietaler Regionen. Signifikant zeigte sich der Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis, Pars triangulatis und Pars orbitalis) und der Gyrus frontalis medius (rostrale und kaudale Anteile), was sich in unserer

Arbeit in Bezug zur SR nicht reproduzieren ließ (Chiappelli et al. 2017). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der SR-Score den Zusammenhang zwischen Stressoren und Gesundheitsproblemen innerhalb der spezifischen untersuchten Gruppe widerspiegelt. Daher kann er nicht als ein universelles, stichprobenunabhängiges Maß für Reaktivität angesehen werden (Kalisch et al. 2021).

Eine kritische Betrachtung des Studiendesigns ist unerlässlich, da die zeitliche Veränderung der Variablen nicht berücksichtigt wurde. Gerade SR beruht auf gemittelten Messwerten zu drei Zeitpunkten. CT und LE beruhen auf einer einmaligen Messung. Die Fragestellung konzentriert sich jedoch auf ein dynamisches Phänomen, nämlich die Entwicklung der CT. Daher lassen die Ergebnisse keine direkten Rückschlüsse auf eine Kausalität zu. Dies ist besonders relevant, da ein möglicher Zusammenhang in beide Richtungen vermutet wird, wie von Aberisk et al. (2021) postuliert. Zu beachten ist ferner, dass Langzeitstudien in der Resilienzforschung als Goldstandard gelten (Kalisch et al. 2017). Das MARP ermöglicht nach dessen Abschluss eine erneute Analyse der Zusammenhänge unter Einbeziehung des vollständigen siebenjährigen Follow-up. Dies umfasst insbesondere die Berücksichtigung wiederholter Messungen der CT, wodurch langfristige Entwicklungen und potenzielle kausale Beziehungen differenzierter untersucht werden können.

Zusammenfassend konnten die Hypothesen H1, H3 sowie H4 nicht bestätigt werden. Mögliche Erklärungen wurden diskutiert. Sowohl die allgemeine Kritik an funktionellen Studien als auch an Selbstbeurteilungsinstrumenten seien hier zu nennen. Des Weiteren wurde der Einfluss des Probandenkollektivs, des Stichprobenumfangs und die Limitationen der Übertragbarkeit unterschiedlicher Methoden früher Studien diskutiert. Dies unterstreicht die Unterschiede und Grenzen der Verfahren. So handelt es sich bei funktionellen Studien um Analysen der momentanen Aktivierung verschiedener Hirnregionen, während sehr spezifischer Aufgaben und explizit nicht um die Auswertung der Hirnaktivität im Alltag. Im Rahmen der neuronalen Plastizität könnten eher langfristige, alltägliche Aktivitätsänderungen des Gehirns durch strukturelle Korrelate dargestellt werden.

5.3 Diskussion der explorativen Erweiterungen

Nach der Korrektur für multiples Testen konnten die Hypothesen H1, H3 und H4 nicht bestätigt werden. Aufgrund der Bedeutung präfrontaler Regionen in Bewertungs- und Stressverarbeitungsprozessen sind jedoch potenzielle Zusammenhänge mit der CT denkbar. Um keine Zusammenhänge außer Acht zu lassen, wurden in explorativen Analysen die Hypothesen H1, H3 und H4 um die präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas erweitert. Zudem wurden die stressassoziierten Hypothesen H3 und H4 um mögliche Zusammenhänge in subkortikalen ROIs erweitert. Diese Erweiterung basiert auf der in Kapitel 2.5 beschriebenen Rolle subkortikaler Regionen bei der Verarbeitung von Stressreaktionen.

In Hypothese H1 ergab sich ein positiver Zusammenhang des lateralen OFCs und PAS. H3 zeigte einen positiven Zusammenhang im medialen OFC und im rostralen Gyrus frontalis medius. Die Hypothese H4 ergab einen negativen Zusammenhang der LE und den CT des Gyrus frontalis inferior Pars orbitalis und Pars triangularis sowie der rostralen Anteile des Gyrus frontalis medius. Des Weiteren erwies sich der positive Zusammenhang des Volumens des Globus pallidus und LE als signifikant. Weitere präfrontale und subkortikale Regionen zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

Betrachtet wird zuerst der positive Zusammenhang zwischen PAS und dem lateralen OFC. Der OFC unterteilt sich in seine lateralen und medialen Anteile. Zusammen entsprechen sie der funktionell-anatomischen Einteilung des vmPFC. Vor allem bei komplexen Themen scheint der OFC einen emotionalen Beitrag zu leisten, um die Bewertung von Optionen zu ermöglichen. Hierfür integriert er spezifische Reize mit Bewertungen, vergangenen Erfahrungen und den aktuellen Motivationen des Individuums (Ochsner et al. 2012; Krawczyk 2002). Neubewertungsabhängig berichten zahlreiche Studien und Metaanalysen wie Lévesque et al. (2003) und Kalisch (2009) sowie das Review von Ochsner et al. (2012) funktionelle Aktivierungen im OFC. Jedoch konnte diese regulationsbedingte Aktivität in der Metaanalyse Buhle et al. (2014) nicht bestätigt werden, weshalb in den Haupthypothesen dieser Arbeit der OFC primär nicht berücksichtigt wurde. In Anbetracht vorheriger Metaanalysen lassen sich auf Grundlage der neuronalen Plastizität strukturelle Veränderungen in Abhängigkeit von PAS erklären. Im Anschluss sei ferner die Bedeutung des OFC im Stressnetzwerk zu erwähnen, welche aufgrund des Zusammenhangs in Hypothese H3 zwischen SR und dem medialen OFC zu berücksichtigen ist. Histologisch verfügt der OFC über eine hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren und wirkt demnach besonders sensibel auf die Konzentration der Stresshormone im Serum, welche zu einer Abnahme der CT führen (Webster et al. 2002; Liu et al. 2015). Veränderungen konnten auch in Bezug zu stressassoziierten Erkrankungen gezeigt werden. Besonders bei Patienten mit Depressionen konnten geringere Werte der CT und der Fläche im OFC nachgewiesen werden (Schmaal et al. 2017; Li et al. 2020; Wagner et al. 2012). So fanden Wagner et al. (2012) bei Patienten mit Depressionen eine Reduktion der CT in Clustern des PFC einschließlich des OFC (OFC, ACC, Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis superior). Bestätigende Ergebnisse finden sich auch in der Metaanalyse Schmaal et al. (2017). Zudem zeigte sich bei depressiven Jugendlichen eine Flächenreduktion des medialen OFC und des Gyrus frontalis superior (Schmaal et al. 2017).

Entgegen der bisherigen Studienlage wurde in dieser Arbeit ein positiver Zusammenhang zwischen SR und der CT im medialen und rostralen OFC nachgewiesen. Die Ergebnisse der explorativen Analysen der CT im Kontext der SR in präfrontalen Regionen deuten auf einen weiteren Forschungsbedarf hin. Dieser Bedarf wird insbesondere durch differente Ergebnisse der Analysen der Variable SR und SR_vollständig begründet. Eine Verschiebung signifikanter

Regionen manifestierte sich vom medialen OFC (SR) hin zu seinen lateralen Anteilen (SR_vollständig). Diese Verschiebungen und Differenzen deuten darauf hin, dass weitere detaillierte Untersuchungen notwendig sind, um die Zusammenhänge und dessen zugrunde liegenden Mechanismen angemessen zu erfassen.

Ein positiver Zusammenhang zeigte sich zudem in den rostralen Abschnitten des Gyrus frontalis medius bezüglich der Analysen beider Variablen (SR und SR_vollständig). Im rostralen Gyrus frontalis medius ergab sich ein negativer Zusammenhang in Bezug auf LE. Der Gyrus frontalis medius liegt im lateralen PFC und wird nach dorsal durch den Sulcus superior frontalis, nach ventral durch den Sulcus inferior frontalis und nach kaudal durch den Sulcus praecentralis begrenzt (Briggs et al. 2021). Er umfasst ein Drittel des Frontallappens. Funktionell-anatomisch entspricht er dem in der Literatur gebräuchlicheren dlPFC, dem zusätzlich die lateralen Anteile des Gyrus frontalis superior zugerechnet werden. Aufbauend auf den Ergebnissen Reynolds et al. (2014) untersuchte Michalski (2016) im Rahmen ihrer Masterarbeit den Zusammenhang zwischen der CT des rostralen Gyrus frontalis medius und dem wahrgenommenen Stressniveau. Reynolds et al. (2014) postulierten, dass eine erhöhte CT mit einer unzureichenden neuronalen Entwicklung in Folge von Stress in Verbindung stehen könnte. Michalskis Untersuchungen ergaben eine positive Korrelation sowohl mit dem wahrgenommenen Stressniveau als auch mit depressiven Symptomen. Dies legt nahe, dass die Effekte der gestörten neuronalen Entwicklung bis ins Erwachsenenalter verfolgt werden könnten (Michalski 2016). In Bezug auf stressbedingte Erkrankungen stützt auch Lyoo et al. (2011) diesen Ansatz. Ihre Untersuchungen zeigen, dass eine höhere CT mit einer besseren Erholung von posttraumatischem Stress in Verbindung steht. Es wird angenommen, dass sich die CT im Laufe der Zeit als Teil der psychologischen Erholung normalisieren kann. Somit könnte eine höhere CT mit einem gesteigerten wahrgenommenen Stressniveau und möglicherweise einer unzureichenden Erholung nach lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sein. Die aufgelisteten Arbeiten unterstützen demzufolge die beschriebenen explorativen Ergebnisse. Auch sie zeigen eine positive Korrelation zwischen der CT des rostralen Gyrus frontalis medius und der subjektiven Stressbelastung. Gleichzeitig legen die Ergebnisse nahe, dass die Verarbeitung des Erlebten ausschlaggebend mit der CT zusammenhängt. Aufgrund der späteren Erholung der CT nach einem Stress auslösenden Ereignis wäre folglich kein Zusammenhang der LE zu erwarten. Diese zeigten in dieser Arbeit einen negativen Zusammenhang. Dieser Interpretationen widersprechen jedoch andere Befunde vorheriger Studien. In einer Studie von Vijayakumar et al. (2014) ging eine vergleichsweise geringe CT im dlPFC bei Jugendlichen mit einer geringeren Fähigkeit zur Neubewertung einher. Vor dem Hintergrund, dass PAS als Resilienzfaktor fungiert, wäre zu erwarten, dass der PAS mit einer reduzierten Wahrnehmung von Stress korreliert. Bezogen

auf stressassoziierte Erkrankungen berichteten Wagner et al. (2012) von einer reduzierten CT im Gyrus frontalis medius bei Patienten mit depressiven Störungen.

Die Bedeutung der rostralen Anteile des Gyrus frontalis medius und des gesamten dlPFC sollte aufgrund der kontroversen Ergebnisse in weiteren Studien geklärt werden. Die bisherige Literatur deutet darauf hin, dass der dlPFC eine wichtige Rolle bei der Stressverarbeitung und der psychologischen Erholung nach traumatischen Ereignissen spielt. Weitere Forschung ist erforderlich, um den Einfluss zu quantifizieren, die Ergebnisse zu verifizieren, die zugrunde liegenden Mechanismen zu klären und die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse zu bestimmen. In Stress- und Resilienzstudien seien Studien im longitudinalen Design zu empfehlen (Kalisch et al. 2017). Die entwicklungsabhängige Komponente der CT besonders in präfrontalen Regionen begründet die Empfehlung altersabhängiger Analysen über alle Altersgruppen hinweg.

In weiteren explorativen Analysen der präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas konnte ein negativer Einfluss der LE auf die CT des Gyrus frontalis inferior in seinen Anteilen Pars orbitalis und Pars triangularis gefunden werden. Der Gyrus frontalis inferior besteht aus den drei Anteilen Pars orbitalis, Pars triangularis und Pars opercularis. Anatomisch wird er nach dorsal vom Gyrus frontalis medius begrenzt, ventral vom Sulcus lateralis. In der Tiefe des Pars opercularis liegt die Insula. Betrachtet man die Analysen aus Aberizk et al. (2021), so werden Zusammenhänge zwischen LE und der durchschnittlichen CT, der CT in temporalen, parietalen und occipitalen Regionen sowie in den präfrontalen ROIs rechter OFC und Gyrus frontalis inferior beschrieben (Aberizk et al. 2021). Auch im Zusammenhang mit Missbrauch im Kindesalter konnte ein Einfluss der LE auf die CT des Gyrus frontalis inferior gezeigt werden (Gold et al. 2016). Die explorativen Analysen des Gyrus frontalis inferior liefern weitere Belege für den Zusammenhang der LE und der CT, obgleich nicht alle vorherigen Forschungsergebnisse auf unsere Daten übertragbar sind. Der Zusammenhang zwischen LE und der CT des OFC, welcher von Aberizk et al. (2021) beschrieben wurde, konnte in der explorativen Analyse nicht reproduziert werden.

Weitere explorative Analysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen SR und LE auf subkortikale Regionen zu untersuchen. Hierbei wurden die Volumina des Thalamus, des Nucleus caudatus, des Putamen, des Globus pallidus, des Hippocampus, der Amygdala und des Nucleus accumbens betrachtet. Bei den Kernen Globus pallidus, Nucleus caudatus, Putamen, Substantia nigra und Nucleus subthalamicus handelt es sich um die fünf Bereiche der Basalganglien im Diencephalon (Leisman und Melillo 2013). Ihre Rolle wird vor allem der motorischen Kontrolle und Ausführung zugeschrieben. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation kognitiver Funktionen und bei Belohnungsprozessen (Leisman und Melillo 2013; Schultz 2016). Darüber hinaus sind die Basalganglien, insbesondere der Globus pallidus, an

der Verbesserung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt. Sie steuern Aufmerksamkeit und filtern irrelevante Informationen (McNab und Klingberg 2008). Über Projektionen der Ausgangskerne Globus pallidus und Substantia nigra auf den Thalamus beeinflussen die Basalganglien motorische, sensorische und kognitive Funktionen (Shucard et al. 2012).

Bei der explorativen Analyse der subkortikalen ROIs erwies sich nur der Globus pallidus in Verbindung mit LE als signifikant (positiver Zusammenhang). Hierfür gibt die Literatur folgende Erklärungsansätze.

Die Theorie der stressbedingten dualen Pathologie von Abdallah et al. (2019) erklärt, dass sowohl ein größeres kortikales Volumen als auch ein geringeres Volumen subkortikaler Regionen mit Resilienz assoziiert ist. Dieses Modell geht von zwei unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen nach Traumata aus. Demnach ist ein Prozess mit synaptischem Gewinn und der andere mit synaptischem Verlust verbunden (Abdallah et al. 2019). Basierend auf diesen Erkenntnissen konnte Barzilay et al. (2020) zeigen, dass diese Assoziation im Nucleus accumbens sowie im Globus pallidus und im Putamen besonders ausgeprägt ist. Spekulativ könnte dieser Befund anhand des in Tierversuchen beobachteten Effekts der stressbedingten Hypertrophie erklärt werden. Dieser beschreibt eine stressbedingte Hypertrophie der grauen Substanz, von der angenommen wird, dass sie eine maladaptive Dysregulation von Monoaminen widerspiegelt (Abdallah et al. 2017). In Verbindung mit den strukturellen Befunden aus Barzilay et al. (2020) deuten die Daten darauf hin, dass die Strukturen der Basalganglien Schaltkreise enthalten könnten, die eine spezifische Rolle bei der Stressresistenz oder der Stressanfälligkeit spielen. Auf dieser Grundlage wird postuliert, dass resiliente Personen das beschriebene stressassoziierte synaptische Wachstum in subkortikalen Regionen durch ihre Resilienz abpuffern oder ausgleichen können (Barzilay et al. 2020).

Betrachtet man den Globus pallidus im Zusammenhang mit stressbedingten Erkrankungen, so findet sich Literatur zu posttraumatischen Belastungsstörungen. Die Metaanalyse von Stark et al. (2015) beschrieb signifikante Abweichungen in der Beteiligung der Basalganglien bei Personen mit posttraumatischen Belastungsstörungen im Vergleich zu traumatisierten, symptomfreien, jedoch nicht gegenüber trauma-naiven Kontrollgruppen. Unterschiede im Vergleich zu trauma-naiven Probanden ergaben sich im Precuneus, dem Cingulum, der rechten Insula und dem OFC. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Entwicklung der klinisch manifesten posttraumatischen Belastungsstörung in erster Linie mit der Aktivität der Basalganglien in Verbindung stehen könnte. Jedoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass ein weites neuronales Netzwerk bei der Entwicklung der posttraumatischen Belastungsstörung eine Rolle spielen könnte (Stark et al. 2015). Diese Ergebnisse werden

auch von der Metaanalyse Kunimatsu et al. (2020) gestützt. In funktionellen Studien wurde bei Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verminderte Spontanaktivität im linken Globus pallidus beobachtet. Die Kontrollgruppe bestand aus traumatisierten Personen ohne Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung und trauma-naiven Personen (Kunimatsu et al. 2020). Jedoch konnte der Zusammenhang zwischen dem Volumen des Globus pallidus und posttraumatischen Belastungsstörungen in der kleineren strukturellen Studie von Sussman et al. (2016) nicht bestätigt werden. Hier zeigte lediglich der Nucleus caudatus im Vergleich von Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen und Kontrollgruppe ein signifikant geringeres Volumen.

Der positive Zusammenhang zwischen dem Volumen des Globus pallidus und LE könnte, obwohl kortikale Regionen eine reziproke Korrelation aufweisen, im Rahmen der neuronalen Plastizität erklärt werden. Dies deutet darauf hin, dass subkortikale Regionen eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung von Stress und traumatischen Ereignissen spielen könnten, während kortikale Regionen möglicherweise differenziertere Funktionen im Zusammenhang mit Stress und Resilienz haben. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Mechanismen besser zu verstehen und ihre klinische Bedeutung zu klären.

Die bisherige Literatur zeigt einen Trend zur stressabhängigen Aktivierung subkortikaler Regionen. Veränderungen im Globus pallidus finden sich sowohl bei exponierten Kindern als auch bei Patienten mit stressassoziierten Erkrankungen wie der posttraumatischen Belastungsstörung. Befunde früherer Studien zur Resilienz unterstreichen die Ergebnisse. Im Rahmen der neuronalen Plastizität kann somit der positive Zusammenhang zwischen dem Volumen des Globus pallidus und LE erklärt werden, obwohl in kortikalen Regionen ein negativer Zusammenhang gefunden wurde.

Zusammenfassend wurden die Hypothesen H1, H3 und H4 um die präfrontalen ROIs des Desikan-Killiany Atlas und der subkortikalen Regionen erweitert, um Zusammenhänge mit Stress und Resilienzfaktoren zu untersuchen. Positive Studienergebnisse ergaben sich bezüglich des lateralen OFC und PAS, gegenüber SR und dem OFC und gegenüber SR und dem rostralen Gyrus frontalis medius. LE zeigten einen negativen Zusammenhang im Gyrus frontalis inferior Pars orbitalis sowie Pars triangularis und der rostralen Anteile des Gyrus frontalis medius. Als subkortikale Region erwies sich lediglich das Volumen des Globus pallidus gegenüber LE als positiv signifikant. Des Weiteren wurde die Bedeutung der aufgeführten Regionen in Entscheidungsprozessen, im Stressnetzwerk sowie im Kontext der Resilienztheorie diskutiert, ebenso wie die Rolle der Stresshormone. Bezüglich des positiven Zusammenhangs zwischen LE und subkortikalen Regionen wurde die Theorie der

stressbedingten dualen Pathologie erklärt. Widersprüchliche Ergebnisse vorheriger Literatur wurden diskutiert und deuten auf weiteren Forschungsbedarf hin.

5.4 Diskussion der Hypothese H2

Wie empfohlen, sind manuelle Korrekturen der automatisch generierten Oberflächen derzeit in der Wissenschaft üblich (Laboratory for Computational Neuroimaging). Diese erweisen sich jedoch als sehr ressourcenintensiv. Sowohl die erforderliche Prozessorleistung als auch die notwendigen personellen Kapazitäten sind hier zu berücksichtigen.

Die Hypothese H2 dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Nutzen manueller Korrekturen und deren Auswirkungen auf statistische Ergebnisse. Erwartungsgemäß ergaben sich keine Veränderungen der Zusammenhänge der Hypothese H1 durch manuelle Korrekturen der Oberflächen. Betrachtet man die spezifischen Regionen dmPFC, ACC, dlPFC und vlPFC, so zeigten sich keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte im t-Test, was im Einklang mit den Ergebnissen aus McCarthy et al. (2015) steht. Die größte, wenn auch nicht signifikante, Abweichung wurde im dlPFC gefunden. Der dlPFC liegt anatomisch in den kaudalen Anteilen des Gyrus frontalis medius des Desikan-Killiany Atlas, in welcher in der vorherigen Studie Waters et al. (2019) eine signifikante Volumenreduktion gezeigt werden konnte. In der hier durchgeführten explorativen Analyse der CT des Gyrus frontalis medius konnte dies nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zur betrachteten CT dieser Arbeit, handelt es sich in der Studie Waters et al. (2019) um eine Analyse der Volumina.

Betrachtet man den dmPFC, welcher topografisch im Gyrus frontalis superior des Desikan-Killiany Atlas liegt, so ergeben sich weitere Differenzen zu vorherigen Studien. In Waters et al. (2019) zeigte sich eine signifikante Volumenreduktion im Gyrus frontalis superior, jedoch konnte im dmPFC keine signifikante Reduktion der CT nachgewiesen werden. In Anbetracht der grafischen Darstellungen beider Regionen in Abbildung 1 und Abbildung 4 wird ein beträchtlicher Größenunterschied der entsprechenden ROIs deutlich, welcher als Erklärung herangezogen werden kann.

Weiterhin stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit neueren Untersuchungen (Vahermaa et al. 2023). Auch hier zeigte sich ein minimaler Unterschied der CT nach manueller Bearbeitung. Wie in Vahermaa et al. (2023) beschrieben, können differente Ergebnisse zu vorherigen Studien mit der verwendeten Softwareversion von FreeSurfer erklärt werden. So gibt es Evidenz, dass bei Verwendung neuerer Softwareversionen bisher notwendige manuelle Korrekturen einen nur noch limitierten Nutzen haben (Vahermaa et al. 2023).

In weiteren explorativen Analysen wurden die Korrelationen der bearbeiteten und unbearbeiteten CT des Desikan-Killiany Atlas über das gesamte Gehirn betrachtet. Auch hier zeigte sich ein hohes Maß an Übereinstimmung. In nur sechs Regionen des Desikan-Killiany Atlas lag der Korrelationskoeffizient nach Pearson unter 0.9 Punkten. Dies betraf den

entorhinalen Kortex, die Insula, den lateralen OFC, den medialen OFC, die rostralen Anteile des anterioren cingulären Kortex, den Lobulus parietalis superior sowie den Temporalpol. Vergleicht man diese ROIs mit den Ergebnissen aus McCarthy et al. (2015), so zeigten sich auch dort keine signifikanten Abweichungen der Varianzen. Ein reduzierter Intraklassenkorrelationskoeffizient konnte im entorhinalen Kortex, dem Temporalpol und dem Gyrus temporalis inferior gefunden werden (McCarthy et al. 2015). Die hier vorliegenden Analysen bestätigen demnach die schwächere Korrelation im entorhinalen Kortex und im Temporalpol, obgleich die Korrelationen noch immer signifikant sind.

Betrachtet man die anatomischen Gegebenheiten und die hierdurch bedingten durchgeführten manuellen Korrekturen, so lassen sich stärkere Veränderungen der Regionen durch Korrekturen anatomisch erklären.

Der entorhinale Kortex (Area 28 nach Brodmann) befindet sich im mittleren temporalen Kortex und ist teilweise vom olfaktorischen Sulcus umgeben, wodurch seine Benennung begründet wird (Canto et al. 2008). Aufgrund seiner basalen Lage in der Übergangszone des Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis, weisen MRT-Aufnahmen in diesem Bereich eine verminderte Bildqualität auf, was den vermehrten Korrekturbedarf erklärt. Die automatische Flächenbegrenzung schließt aufgrund der reduzierten Kontrastunterschieden häufig Anteile der Dura mater ein, was zur Ausdehnung der Oberflächen führt.

Die Insula liegt in der Tiefe des Sulcus lateralis und wird auch "Reils Insel" genannt. Sie bildet einen von der Oberfläche aus nicht sichtbarem Bereich des Kortex, der 1809 von Johann Christian Reil entdeckt wurde (Augustine 1996). Vermehrte Korrekturen sind hier aufgrund den komplexen Begrenzungen und Windungen notwendig, worauf bereits in Cohen (2000) näher eingegangen wurde. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Vahermaa et al. (2023), welche den größten Nutzen manueller Korrekturen in der Insula fanden.

Der rostrale ACC besteht aus den Brodmann-Arealen 24, 32 und 33 und stellt den frontalen Anteil des Cingulums dar. Er ist basal gelegen und besitzt eine anatomische Nähe zu subkortikalen Regionen. In basalen Regionen ist aufnahmebedingt mit einer geringen Auflösung in MRT-Aufnahmen zu rechnen, wodurch die leicht reduzierte Korrelation der bearbeiteten und unbearbeiteten Regionen begründet wird.

Der Temporalpol, einer der drei Hirnpole, stellt den am weitesten rostral gelegene Punkt des Temporallappens dar. Lagebedingt werden hier vermehrt Anteile der Dura mater in die Oberfläche der grauen Substanz eingeschlossen, wodurch ein erhöhter Korrekturbedarf erklärt werden kann.

Auch die lateralen und medialen Aspekte des OFC erfordern einen erhöhten Korrekturaufwand, was durch ihre Nähe zur Orbita begründet werden kann. Aufgrund des

geringen Kontrastunterschieds zwischen dem Nervus opticus und der weißen Substanz ist die Hirnsubstanz hier oft stark ausgedehnt, sodass extrakortikale Voxel häufig manuell entfernt werden müssen, um eine valide Oberflächenrekonstruktion zu erhalten. Dies spiegelt sich, bestätigend zu den Ergebnissen der neusten Literatur, in den Ergebnissen zum Einfluss der Korrektur wider (Vahermaa et al. 2023). Der rechtsseitige laterale OFC wies die geringste Korrelation aller ROIs des Desikan-Killiany Atlas auf.

Betrachtet man die hier aufgelisteten ROIs in Abbildung 10, zeigt sich eine deutliche topografische Nähe. Zusammenfassend profitieren demnach vor allem temporale und orbitofrontale Regionen von manuellen Korrekturen, was die Ergebnisse aus McCarthy et al. (2015) bestätigt. McCarthy et al. (2015) weisen darauf hin, dass die meisten Fehler auf Bewegungsartefakte in posterioren Hirnarealen und Hyperintensitäten in temporalen und orbitofrontalen Regionen zurückzuführen sind (McCarthy et al. 2015). Dies bestätigt auch die neuesten Ergebnisse von Vahermaa et al. (2023), die die häufigsten Defekte im Bereich des Cerebellums, des Chiasma opticum und des Lobulus paracentralis zeigten.

Weiterhin wurde der Einfluss der Korrekturen auf die Ergebnisse der Hypothese H1 untersucht. Es konnten keine Abweichungen festgestellt werden. Auch die explorative Erweiterung des Modells zeigte diesbezüglich keine Abweichungen. Lediglich die Kovarianten Hemisphäre und Alter veränderten sich in ihrer Effektstärke in den lateralen Anteilen des OFC sowie im Gyrus frontalis superior. Die Ergebnisse der primären Hypothese H1 blieben auch bei Verwendung der unverarbeiteten Aufnahmen unverändert.

Abseits der statistischen Ergebnisse fällt während der visuellen Betrachtung der unbearbeiteten Aufnahmen auf, dass vor allem in Aufnahmen mit geringgradigen Bewegungsartefakten sowie bei reduzierter Aufnahmequalität eine deutlich fehlerhafte Markierung der Oberflächen vorlag, bei welchen vermehrte Korrekturen benötigt wurden. Insgesamt betraf dies nur wenige Aufnahmen, weshalb eine statistische Relevanz nicht zu erwarten war. Aufnahmen mit hochgradigen Bewegungsartefakten mussten vollumfänglich aus den Analysen ausgeschlossen werden. Demnach kann nicht zu einem vollständig automatisierten Vorgehen ohne visuelle Kontrolle der Begrenzungen geraten werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die in der Wissenschaft üblichen Korrekturen der weißen und grauen Substanz, zumindest bei der Verwendung neuer Softwareversionen der Software FreeSurfer, am ehesten keinen Einfluss auf statistische Ergebnisse haben. Zudem zeigt sich eine hohe Korrelation der CT vor und nach den Korrekturen. Lediglich in einigen ROIs, insbesondere orbitofrontal und temporal, treten größere Abweichungen auf. Manuelle Korrekturen können daher dann empfohlen werden, wenn Ergebnisse in diesen Regionen zu erwarten sind, da so ein hohes Maß an Validität gewährleistet werden kann. Da es sich bei den Fehlern der automatischen Verarbeitung,

zumindest bei guter Aufnahmequalität, um systematische Fehler handelt, führen Korrekturen zwar zu einer Verbesserung der Validität, jedoch nicht zu einer generellen Beeinflussung der Ergebnisse. So könnte bei rein ROI-basierten Analysen robuster Regionen je nach Fragestellung die Auswertung der CT auch ohne manuelle Korrekturen erfolgen. Liegen Artefakte in der Aufnahme vor oder ist die Aufnahmequalität eingeschränkt, so gilt diese Empfehlung nicht.

Insbesondere bei Studien mit großem Probandenkollektiv und hoher statistischen Power kann bei Verwendung aktueller Softwareversionen auf Korrekturen verzichtet werden, zumal Korrekturen vor allem bei großen Studien zu einem enormen personellen Mehraufwand führen und die Wirtschaftlichkeit großer Projekte gefährden. Dennoch sollten manuelle Korrekturen aufgrund der Verbesserung der Validität immer in Betracht gezogen werden. Bei ökonomischer Notwendigkeit und großem Probandenkollektiv kann auf Korrekturen verzichtet werden. Sollten keine Korrekturen durchgeführt werden, empfiehlt es sich eine visuelle Überprüfung der Segmentierungen vor der statistischen Auswertung, um gravierende Fehler und Artefakte auszuschließen. Einschränkungen dieser Empfehlungen ergeben sich, da in dieser Arbeit hauptsächlich präfrontale ROIs betrachtet wurden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus den nicht-signifikanten Ergebnissen der verglichenen Analysen in beiden Fällen. Es wird daher empfohlen, eine weitere Überprüfung der Nützlichkeit im Rahmen von signifikanten primären Ergebnissen über den gesamten Kortex durchzuführen.

5.5 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasste sich mit strukturellen Korrelaten von Stress- und Resilienzfaktoren im Rahmen neuronaler Plastizität (Buhle et al. 2014; Kampa et al. 2018). Die Analysen konzentrierten sich auf PAS als wichtigen Resilienzfaktor und seine stressabhängigen Effekte (Kalisch et al. 2015a; Petri-Romão et al. 2024a). Mit Betrachtung der SR und LE in den Hypothesen H3 und H4 sollte eine Folgehypothese ermöglicht werden. Eine Mediation des Zusammenhangs zwischen LE und CT in präfrontalen ROIs durch PAS sollte dargestellt werden.

In Voranalysen wurde die Wirkung von PAS als Resilienzfaktor durch seine Korrelation mit SR erneut bestätigt (Kalisch et al. 2015a). Nach Korrektur der FDR waren die Ergebnisse für die Hypothesen H1, H3 und H4 nicht signifikant und konnten somit nicht bestätigt werden. Die geplante Folgehypothese H5 konnte nicht durchgeführt werden. Vor der Kontrolle für multiples Testen ergaben sich signifikante Ergebnisse vor allem für die durchschnittliche CT, womit die These des globalen Netzwerkes der Emotionsregulation von (Brandl et al. 2018) aufgegriffen wurde. Eine Begründung für die negativen Ergebnisse ergibt sich zum einen aus den Differenzen früherer struktureller und funktioneller Studien, zum anderen aus den Limitationen der Studie selbst (Morawetz et al. 2017). Vor allem bei der Berücksichtigung verschiedener

Altersgruppen zeigen sich in der bisherigen Literatur deutliche Unterschiede in der Wirkung von Stress auf den Kortex. Hier wurden Jugendliche im Alter von 18 bis 21 Jahren berücksichtigt, wodurch die Auswirkungen von Stress in jungen Jahren dargestellt wurden. Die bisherige Literatur bezieht sich auf Probanden einer größeren Altersspanne, was Unterschiede erklären kann (Lemaitre et al. 2012).

Bei den untersuchten Variablen SR, LE und PAS handelt es sich um Variablen, die auf Selbstauskunftsbögen beruhen. Dementsprechend sind methodentypische Verzerrungen zu berücksichtigen. Dazu gehören der Effekt der sozialen Erwünschtheit sowie Verzerrungen durch unbewusste Verarbeitungsprozesse (Petri-Romão et al. 2024a).

Bezüglich der verwendeten Regionen ist zu beachten, dass die einzelnen Hirnregionen funktionell und strukturell miteinander verknüpft sind, sodass eine rein isolierte Betrachtung eine reduzierte Aussagekraft aufweist, so auch das Konzept von Barrett (2009).

Eine kritische Betrachtung des Studiendesigns ist unerlässlich. Bei der vorliegenden Studie wurde nur ein Zeitpunkt, beziehungsweise bezüglich der SR eine Zeitspanne betrachtet, wodurch die Ergebnisse keine direkten Rückschlüsse auf eine Kausalität zulassen. Zudem ist zu beachten, dass Langzeitstudien als Goldstandard in der Resilienzforschung gelten (Kalisch et al. 2017).

Die explorativen Untersuchungen ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen den lateralen Anteilen des OFC und PAS, den medialen Anteilen des PFC sowie dem rostralen Gyrus frontalis medius und SR. Außerdem zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Volumen des Globus pallidus und LE sowie eine negative Assoziation zwischen der Pars orbitalis und Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior sowie den rostralen Anteilen des Gyrus frontalis medius. Insbesondere der OFC stand bereits mehrfach im Mittelpunkt der Analysen von Neubewertungsspezifischen Arbeiten (Lévesque et al. 2003; Kalisch 2009; Ochsner et al. 2012). Weitere Analysen des Zusammenhangs zwischen CT in präfrontalen ROIs und Stress sowie Resilienzfaktoren, basierend auf den hier analysierten explorativen Regionen, sind daher auch aufgrund der teilweise widersprüchlichen Literatur notwendig.

In einer weiteren Fragestellung wurde der Nutzen manueller Korrekturen bei der Analyse von CT mit SBM untersucht. Hier zeigte sich keine Veränderung der Korrelation zwischen CT und PAS vor und nach den durchgeführten Korrekturen. Zudem unterschieden sich die CTs nur geringfügig voneinander, sodass zugunsten der Wirtschaftlichkeit einer Studie mit großem Probandenkollektiv auf manuelle Korrekturen der weißen und grauen Substanz verzichtet werden kann. Es ist jedoch zu beachten, dass dadurch die Validität der Ergebnisse eingeschränkt werden kann. Trotz der hohen Korrelationen werden daher manuelle Korrekturen zugunsten der Validität empfohlen, insbesondere in Studien mit geringer Probandenanzahl und bei Verwendung anfälliger Regionen. Sollten diese nicht durchgeführt

werden, wird empfohlen, größere Artefakte durch eine einfache visuelle Kontrolle der Oberflächen auszuschließen.

Da der PFC nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen eine entscheidende Rolle im Stressnetzwerk spielt, sollten trotz der negativen Studienergebnisse weitere Analysen durchgeführt werden, um einen möglichen Zusammenhang der präfrontalen Regionen mit Stress- und Resilienzfaktoren, insbesondere in Langzeitstudien, darzustellen. Hierzu können im Verlauf weitere longitudinalen Analysen im Rahmen des MARP erfolgen.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die strukturellen Analysen auf der Basis funktioneller Studien zu Neubewertungsspezifischen Aufgaben keine signifikanten Ergebnisse erbracht haben. Dies ist vorrangig auf die vielfältigen Kritikpunkte an funktionellen Studien zurückzuführen. Dennoch konnten explorative Analysen die Rolle des PFC bei der Emotionsregulation und Stressbewältigung unterstreichen. Frühere Ergebnisse zum Nutzen manueller Korrekturen bei der Verarbeitung der CT konnten unterstützt werden. Die konsistenten Ergebnisse ermöglichen folgende Empfehlung, die jedoch gewissen Einschränkungen unterliegen, welche im Verlauf der Arbeit bereits erläutert wurden: In groß angelegten Studien kann auf manuelle Korrekturen verzichtet werden, obwohl eine einfache und zeitsparende visuelle Kontrolle weiterhin empfohlen wird.

6 Literaturverzeichnis

- Abdallah, Chadi G./Averill, Lynnette A./Akiki, Teddy J./Raza, Mohsin/Averill, Christopher L./Gomaa, Hassaan/Adikey, Archana/Krystal, John H. (2019). The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Annual review of pharmacology and toxicology 59, 171–189. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701>.
- Abdallah, Chadi G./Jackowski, Andrea/Salas, Ramiro/Gupta, Swapnil/Sato, João R./Mao, Xiangling/Coplan, Jeremy D./Shungu, Dikoma C./Mathew, Sanjay J. (2017). The Nucleus Accumbens and Ketamine Treatment in Major Depressive Disorder. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 42 (8), 1739–1746. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.49>.
- Aberkane, Katrina/Collins, Meghan A./Addington, Jean/Bearden, Carrie E./Cadenhead, Kristin S./Cornblatt, Barbara A./Mithal, Daniel H./McGlashan, Thomas H./Perkins, Diana O./Tsuang, Ming T./Woods, Scott W./Cannon, Tyrone D./Walker, Elaine F. (2021). Life Event Stress and Reduced Cortical Thickness in Youth at Clinical High Risk for Psychosis and Healthy Control Subjects. Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.04.011>.
- Acosta, Oscar/Bourgeat, Pierrick/Zuluaga, Maria A./Fripp, Jurgen/Salvado, Olivier/Ourselin, Sébastien (2009). Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps. Medical image analysis 13 (5), 730–743. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.07.003>.
- Arain, Mariam/Haque, Maliha/Johal, Lina/Mathur, Puja/Nel, Wynand/Rais, Afsha/Sandhu, Ranbir/Sharma, Sushil (2013). Maturation of the adolescent brain. Neuropsychiatric disease and treatment 9, 449–461. <https://doi.org/10.2147/NDT.S39776>.
- Arnsten, Amy F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nature Reviews Neuroscience 10, 410–422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>.
- Ashburner, J./Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. NeuroImage 11 (6 Pt 1), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>.
- Ashokan, Archana/Sivasubramanian, Meenalochani/Mitra, Rupshi (2016). Seeding Stress Resilience through Inoculation. Neural Plasticity 2016, 4928081. <https://doi.org/10.1155/2016/4928081>.
- Augustine, James R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. Brain Research Reviews 22 (3), 229–244. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00011-2).

- Barrett, Lisa Feldman (2009). The Future of Psychology: Connecting Mind to Brain. *Perspectives on psychological science* 4 (4), 326–339. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01134.x>.
- Barzilay, Ran/Rosen, Adon F. G./Moore, Tyler M./Roalf, David R./Satterthwaite, Theodore D./Calkins, Monica E./Ruparel, Kosha/Patrick, Ariana/Scott, J. Cobb/Wolf, Daniel H./Gur, Ruben C./Gur, Raquel E. (2020). Structural Brain Patterns Associated with Traumatic Stress Resilience and Susceptibility to Mood and Anxiety Symptoms in Youths. *Adversity and Resilience Science* 1 (3), 179–190. <https://doi.org/10.1007/s42844-020-00014-6>.
- Bateman, Anthony/Fonagy, Peter (2010). Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World psychiatry* 9, 11–15. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x>.
- Bätge, B./Dodt, C./Müller-Wieland, D./Renz-Polster, H. (2018). Endokrines System. Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse. In: Jörg Braun/Dirk Müller-Wieland (Hg.). *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl. München, Deutschland, 674–731.
- Bechara, Antoine/Damasio, Hanna/Damasio, Antonio R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex* 10 (3), 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>.
- Beck, Aaron T. (2005). The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Archives of general psychiatry* 62, 953–959. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.953>.
- Birbaumer, Niels/Schmidt, Robert F. (2019). Kognitive Prozesse (Denken) und Sprache. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 864–976.
- Bögemann, Sophie/Puhlmann, Lara/Wackerhagen, Carolin/Zerban, Matthias/Riepenhausen, Antje/Köber, Göran/Yuen, Kenneth/Pooseh, Shakoor/Marciniak, Marta/Reppmann, Zala/Ušciłko, Aleksandra/Weermeijer, Jeroen/Lenferink, Dionne/Mituniewicz, Julian/Robak, Natalia/Donner, Nina/Mestdagh, Merijn/Verdonck, Stijn/van Dick, Rolf/Kleim, Birgit/Lieb, Klaus/van Leeuwen, Judith/Kobylinska, Dorota/Myin-Germeys, Inez/Walter, Henrik/Tüscher, Oliver/Hermans, Erno/Veer, Ilya/Kalisch, Raffael (2022). Psychological resilience factors and their association with weekly stressor reactivity during the COVID-19 outbreak in Europe.
- Boks, Marco P./van Mierlo, Hans C./Rutten, Bart P. F./Radstake, Timothy R. D. J./Witte, Lot de/Geuze, Elbert/Horvath, Steve/Schalkwyk, Leonard C./Vinkers, Christiaan H./Broen, Jasper C. A./Vermetten, Eric (2014). Longitudinal changes of telomere length and epigenetic age related to traumatic stress and post-traumatic stress disorder.

- Psychoneuroendocrinology 51, 506–512.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.011>.
- Bonanno, George A. (2021). The resilience paradox. *European journal of psychotraumatology* 12 (1), 1942642. <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1942642>.
- Brandl, Felix/Mulej Bratec, Satja/Xie, Xiyao/Wohlschläger, Afra M./Riedl, Valentin/Meng, Chun/Sorg, Christian (2018). Increased Global Interaction Across Functional Brain Modules During Cognitive Emotion Regulation. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 28, 3082–3094. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx178>.
- Breen, M. S./Maihofer, A. X./Glatt, S. J./Tylee, D. S./Chandler, S. D./Tsuang, M. T./Risbrough, V. B./Baker, D. G./O'Connor, D. T./Nievergelt, C. M./Woelk, C. H. (2015). Gene networks specific for innate immunity define post-traumatic stress disorder. *Molecular psychiatry* 20 (12), 1-8. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.9>.
- Bremner, J. D./Narayan, M./Anderson, E. R./Staib, L. H./Miller, H. L./Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry* 157, 115–117. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.115>.
- Briggs, Robert G./Lin, Yueh-Hsin/Dadario, Nicholas B./Kim, Sihyong J./Young, Isabella M./Bai, Michael Y./Dhanaraj, Vukshitha/Fonseka, R. Dineth/Hormovas, Jorge/Tanglay, Onur/Chakraborty, Arpan R./Milligan, Ty M./Abraham, Carol J./Anderson, Christopher D./Palejwala, Ali H./Conner, Andrew K./O'Donoghue, Daniel L./Sughrue, Michael E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Middle Frontal Gyrus. *World neurosurgery* 150, e520-e529. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.03.045>.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues von Dr. K. Brodmann. J.A. Barth.
- Brown, Sarah M./Henning, Shannon/Wellman, Cara L. (2005). Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 15, 1714–1722. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi048>.
- Buhle, Jason T./Silvers, Jennifer A./Wager, Tor D./Lopez, Richard/Onyemekwu, Chukwudi/Kober, Hedy/Weber, Jochen/Ochsner, Kevin N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24, 2981–2990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>.
- Burt, Keith B./Whelan, Robert/Conrod, Patricia J./Banaschewski, Tobias/Barker, Gareth J./Bokde, Arun L. W./Bromberg, Uli/Büchel, Christian/Fauth-Bühler, Mira/Flor, Herta/Galinowski, André/Gallinat, Juergen/Gowland, Penny/Heinz, Andreas/Ittermann, Bernd/Mann, Karl/Nees, Frauke/Papadopoulos-Orfanos, Dimitri/Paus, Tomas/Pausova, Zdenka/Poustka, Luise/Rietschel, Marcella/Robbins, Trevor W./Smolka, Michael N./Ströhle, Andreas/Schumann, Gunter/Garavan, Hugh (2016). Structural brain

- correlates of adolescent resilience. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 57 (11), 1287–1296. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12552>.
- Büsching, Uwe/Zepp, Fred (2020). *Jugendmedizin und Jugendgesundheitsuntersuchung*. In: Georg F. Hoffmann/Michael J. Lentze/Jürgen Spranger et al. (Hg.). *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 625–626.
- Buschman, Timothy J./Miller, Earl K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science (New York, N.Y.)* 315, 1860–1862. <https://doi.org/10.1126/science.1138071>.
- Canli, Turhan/Qiu, Maolin/Omura, Kazufumi/Congdon, Eliza/Haas, Brian W./Amin, Zenab/Herrmann, Martin J./Constable, R. Todd/Lesch, Klaus Peter (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (43), 16033–16038. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601674103>.
- Canto, Cathrin B./Wouterlood, Floris G./Witter, Menno P./Jones, Roland S. G. (2008). What Does the Anatomical Organization of the Entorhinal Cortex Tell Us? *Neural Plasticity* 2008, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2008/381243>.
- Carver, Charles S./Scheier, Michael F./Weintraub, Jagdish K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *Journal of personality and social psychology* 56 (2), 267–283. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>.
- Casey, B. J./Jones, Rebecca M./Hare, Todd A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, 111–126. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>.
- Cerqueira, João J./Mailliet, François/Almeida, Osborne F. X./Jay, Thérèse M./Sousa, Nuno (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of neuroscience* 27 (11), 2781–2787. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4372-06.2007>.
- Chiappelli, Joshua/Kochunov, Peter/Savransky, Anya/Fisseha, Feven/Wisner, Krista/Du, Xiaoming/Rowland, Laura M./Hong, L. Elliot (2017). Allostatic load and reduced cortical thickness in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 77, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.021>.
- Chmitorz, A./Neumann, R. J./Kollmann, B./Ahrens, K. F./Öhlschläger, S./Goldbach, N./Weichert, D./Schick, A./Lutz, B./Plichta, M. M./Fiebach, C. J./Wessa, M./Kalisch, R./Tüscher, O./Lieb, K./Reif, A. (2021). Longitudinal determination of resilience in humans to identify mechanisms of resilience to modern-life stressors: the longitudinal resilience assessment (LORA) study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01159-2>.

- Chmitorz, Andrea/Kurth, Karolina/Mey, Lara K./Wenzel, Mario/Lieb, Klaus/Tüscher, Oliver/Kubiak, Thomas/Kalisch, Raffael (2020). Assessment of Microstressors in Adults: Questionnaire Development and Ecological Validation of the Mainz Inventory of Microstressors. *JMIR mental health* 7 (2), e14566. <https://doi.org/10.2196/14566>.
- Claes, Stephan J. (2004a). Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Annals of medicine* 36 (1), 50–61. <https://doi.org/10.1080/07853890310017044>.
- Claes, Stephan J. (2004b). CRH, Stress, and Major Depression: A Psychobiological Interplay. In: Gerald Litwack (Hg.). *Vitamins & Hormones*. Elsevier/Academic Press, 117–150.
- Clark, David A./Beck, Aaron T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences* 14, 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.06.007>.
- Clarkson, Matthew J./Cardoso, M. Jorge/Ridgway, Gerard R./Modat, Marc/Leung, Kelvin K./Rohrer, Jonathan D./Fox, Nick C./Ourselin, Sébastien (2011). A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *NeuroImage* 57, 856–865. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.053>.
- Cohen, Joan I. (2000). STRESS AND MENTAL HEALTH: A BIOBEHAVIORAL PERSPECTIVE. *Issues in Mental Health Nursing* 21 (2), 185–202. <https://doi.org/10.1080/016128400248185>.
- Courtney, Susan. M./Petit, Laurent/Maisog, José M./Ungerleider, Leslie G./Haxby, James V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science (New York, N.Y.)* 279 (5355), 1347–1351. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1347>.
- Davidson, Karina W./Mostofsky, Elizabeth/Whang, William (2010). Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *European heart journal* 31 (9), 1065–1070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp603>.
- Davidson, Richard J./McEwen, Bruce S. (2012). Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nature neuroscience* 15 (5), 689–695. <https://doi.org/10.1038/nn.3093>.
- Dawans, Bernadette von/Heinrichs, Markus (2017). Physiologische Stressreaktionen. In: Reinhard Fuchs/Markus Gerber (Hg.). *Handbuch Stressregulation und Sport*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1–15.

- Defovic, Katarina/D'Aguiar, Catherine/Pruessner, Jens C. (2009). What Stress Does to Your Brain: A Review of Neuroimaging Studies. *La Revue canadienne de psychiatrie* 54 (1), 6–16.
- DeLongis, Anita/Coyne, James C./Dakof, Gayle/Folkman, Susan/Lazarus, Richard S. (1982). Relationship of daily hassles, uplifts, and major life events to health status. *Health Psychology* 1 (2), 119–136. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.1.2.119>.
- Deng, Z./Wei, D./Xue, S./Du, X./Hitchman, G./Qiu, J. (2014). Regional gray matter density associated with emotional conflict resolution: evidence from voxel-based morphometry. *Neuroscience* 275, 500–507. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.040>.
- Desikan, Rahul S./Ségonne, Florent/Fischl, Bruce/Quinn, Brian T./Dickerson, Bradford C./Blacker, Deborah/Buckner, Randy L./Dale, Anders M./Maguire, R. Paul/Hyman, Bradley T./Albert, Marilyn S./Killiany, Ronald J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- Dhabhar, Firdaus. S./McEwen, Bruce. S. (1999). Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (3), 1059–1064. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1059>.
- Diorio, Diane/Viau, Victor/Meaney, Michael J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13 (9), 3839–3847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993>.
- Dixon, Matthew L./Thiruchselvam, Ravi/Todd, Rebecca/Christoff, Kalina (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological bulletin* 143 (10), 1033–1081. <https://doi.org/10.1037/bul0000096>.
- Draganski, Bogdan/Gaser, Christian/Kempermann, Gerd/Kuhn, H. Georg/Winkler, Jürgen/Büchel, Christian/May, Arne (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (23), 6314–6317. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006>.
- Duman, Ronald S. (2002). Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *European Psychiatry* 17 (S3), 306s-310s. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)00654-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)00654-5).
- Duman, Ronald S./Malberg, Jessica/Nakagawa, Shin/D'Sa, Carrol (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological psychiatry* 48 (8), 732–739. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00935-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00935-5).

- Eklund, Anders/Nichols, Thomas E./Knutsson, Hans (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (28), 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>.
- Elliott, Timothy R./Hsiao, Yu-Yu/Kimbrel, Nathan A./Meyer, Eric C./DeBeer, Bryann B./Gulliver, Suzy Bird/Kwok, Oi-Man/Morissette, Sandra B. (2015). Resilience, traumatic brain injury, depression, and posttraumatic stress among Iraq/Afghanistan war veterans. *Rehabilitation psychology* 60 (3), 263–276. <https://doi.org/10.1037/rep0000050>.
- Ellsworth, Phoebe C./Scherer, K. R. (2003). Appraisal processes in emotion. In: Richard J. Davidson/Klaus R. Scherer/H. Hill Goldsmith (Hg.). *Handbook of affective sciences*. Oxford University Press, 572–595.
- Epel, Elissa S./Crosswell, Alexandra D./Mayer, Stefanie E./Prather, Aric A./Slavich, George M./Puterman, Eli/Mendes, Wendy Berry (2018). More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in neuroendocrinology* 49, 146–169. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001>.
- Eschenbeck, Heike/Kohlmann, Carl-Walter/Lohaus, Arnold (2007). Gender Differences in Coping Strategies in Children and Adolescents. *Journal of Individual Differences* 28 (1), 18–26. <https://doi.org/10.1027/1614-0001.28.1.18>.
- Etkin, Amit/Büchel, Christian/Gross, James J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 693–700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>.
- Etkin, Amit/Egner, Tobias/Kalisch, Raffael (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences* 15 (2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>.
- Ferschmann, Lia/Vijayakumar, Nandita/Grydeland, Håkon/Overbye, Knut/Mills, Kathryn L./Fjell, Anders M./Walhovd, Kristine B./Pfeifer, Jennifer H./Tamnes, Christian K. (2021). Cognitive reappraisal and expressive suppression relate differentially to longitudinal structural brain development across adolescence. *Cortex* 136, 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.11.022>.
- Fischl, Bruce/Dale, Anders (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS* 97 (20), 11050–11055.
- Fogarty, Morgan (2005). recon-all. Online verfügbar unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all> (abgerufen am 19.01.2024).

- Franklin, Tamara B./Saab, Bechara J./Mansuy, Isabelle M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron* 75 (5), 747–761.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>.
- Freeman, Holly (2021). eTIV. Online verfügbar unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/eTIV> (abgerufen am 19.01.2024).
- Fuster, Joaquín M. (2000). Memory networks in the prefrontal cortex. *Progress in brain research* 122, 309–316. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62147-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62147-0).
- Garnefski, N./Kraaij, V./Spinhoven, P. (2001). Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences* 30 (8), 1311–1327. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00113-6).
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392 (10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Geraciotti, Thomas D. [JR]/Baker, Dewleen G./Ekhator, Nosakhare. N./West, Scott A./Hill, Kelly K./Bruce, Ann B./Schmidt, Dennis/Rounds-Kugler, Barbara/Yehuda, Rachel/Keck, Paul E. [JR]/Kasckow, John W. (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 158 (8), 1227–1230. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1227>.
- Ghashghaei, H.T/Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience* 115 (4), 1261–1279. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00446-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00446-3).
- Gmel, Gerhard/Rehm, Jürgen (2006). Zusammenfassende Gesundheitsmaße von Sterblichkeit und Krankheit: Der steinige Weg zwischen PYLL, YLD, DALY and HALE. *Suchttherapie* 7 (04), 143–153. <https://doi.org/10.1055/s-2006-927290>.
- Gogtay, Nitin/Giedd, Jay N./Lusk, Leslie/Hayashi, Kiralee M./Greenstein, Deanna/Vaituzis, A. Catherine/Nugent, Tom F. 3rd/Herman, David H./Clasen, Liv S./Toga, Arthur W./Rapoport, Judith L./Thompson, Paul M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (21), 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>.
- Gold, Andrea L./Sheridan, Margaret A./Peverill, Matthew/Busso, Daniel S./Lambert, Hilary K./Alves, Sonia/Pine, Daniel S./McLaughlin, Katie A. (2016). Childhood abuse and reduced cortical thickness in brain regions involved in emotional processing. *Journal of*

- child psychology and psychiatry, and allied disciplines 57 (10), 1154–1164.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12630>.
- Goldberg, D. P./Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological medicine* 9 (1), 139–145. <https://doi.org/10.1017/s0033291700021644>.
- Good, Catriona D./Johnsrude, Ingrid/Ashburner, John/Henson, Richard N./Friston, Karl J./Frackowiak, Richard S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14 (3), 685–700.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0857>.
- Green, Jennifer Greif/McLaughlin, Katie A./Berglund, Patricia A./Gruber, Michael J./Sampson, Nancy A./Zaslavsky, Alan M./Kessler, Ronald C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry* 67 (2), 113–123. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186>.
- Greve, Douglas N. (2011). An absolute beginner's guide to surface-and voxel-based morphometric analysis. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 19, 33–40.
- Greve, Douglas N./Fischl, Bruce (2018). False positive rates in surface-based anatomical analysis. *NeuroImage* 171, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.072>.
- Gross, James J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology* 39 (3), 281–291. <https://doi.org/10.1017/S0048577201393198>.
- Gruber, Oliver/Arendt, T./Cramon, D. Y. von (2005). *Neurobiologische Grundlagen*. In: Hans Förstl (Hg.). *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen ; mit 28 Tabellen*. 2. Aufl. Heidelberg, Springer, 16–40.
- Gründemann, Dirk/Schechinger, Brigit/Rappold, Gudrun A./Schömig, Edgar (1998). Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nature neuroscience* 1 (5), 349–351. <https://doi.org/10.1038/1557>.
- Gupta, Arpana/Love, Aubrey/Kilpatrick, Lisa A./Labus, Jennifer S./Bhatt, Ravi/Chang, Lin/Tillisch, Kirsten/Naliboff, Bruce/Mayer, Emeran A. (2017). Morphological brain measures of cortico-limbic inhibition related to resilience. *Journal of neuroscience research* 95 (9), 1760–1775. <https://doi.org/10.1002/jnr.24007>.
- Han, Xiao/Jovicich, Jorge/Salat, David/van der Kouwe, Andre/Quinn, Brian/Czanner, Silvester/Busa, Evelina/Pacheco, Jenni/Albert, Marilyn/Killiany, Ronald/Maguire, Paul/Rosas, Diana/Makris, Nikos/Dale, Anders/Dickerson, Bradford/Fischl, Bruce (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness:

- The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage* 32, 180–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>.
- Heilbronner, Sarah R./Hayden, Benjamin Y. (2016). Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annual review of neuroscience* 39, 149–170. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013952>.
- Herr, David/Schwanke, Reinhard (2022). Entwicklung der Krankengeldfälle und -ausgaben bei AOK- Mitgliedern im Jahr 2021. In: Bernhard Badura/Antje Ducki/Markus Meyer et al. (Hg.). *Fehlzeiten-Report 2022. Verantwortung und Gesundheit*. Berlin/Heidelberg, Springer, 587–600.
- Hölzel, Britta K./Carmody, James/Evans, Karleyton C./Hoge, Elizabeth A./Dusek, Jeffery A./Morgan, Lucas/Pitman, Roger K./Lazar, Sara W. (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Social cognitive and affective neuroscience* 5, 11–17. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp034>.
- Hölzel, Britta K./Carmody, James/Vangel, Mark/Congleton, Christina/Yerramsetti, Sita M./Gard, Tim/Lazar, Sara W. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry research* 191 (1), 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.08.006>.
- Hölzel, Britta K./Hoge, Elizabeth A./Greve, Douglas N./Gard, Tim/Creswell, J. David/Brown, Kirk Warren/Barrett, Lisa Feldman/Schwartz, Carl/Vaitl, Dieter/Lazar, Sara W. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage. Clinical* 2, 448–458. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.011>.
- Hoopes, Andrew (2016). Using Control Points to Fix Intensity Normalization. Online verfügbar unter https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/ControlPoints_freeview/ (abgerufen am 19.01.2024).
- Hua, Jessica P. Y./Trull, Timothy J./Merrill, Anne M./Myers, Oriana T. T./Straub, Kelsey T./Kerns, John G. (2021). Daily-Life Negative Affect in Emotional Distress Disorders Associated with Altered Frontoinsular Emotion Regulation Activation and Cortical Gyrfication. *Cognitive Therapy and Research* 45 (1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s10608-020-10155-8>.
- Huggenberger, Stefan/Moser, Natasha/Schröder, Hannsjörg/Cozzi, Bruno/Granato, Alberto/Merighi, Adalberto (2019). Großhirnrinde (Cortex cerebri). In: Stefan Huggenberger/Natasha Moser/Hannsjörg Schröder et al. (Hg.). *Neuroanatomie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 105–118.

- Hutton, Chloe/Draganski, Bogdan/Ashburner, John/Weiskopf, Nikolaus (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage* 48 (2), 371–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>.
- Im, Kiho/Lee, Jong-Min/Lee, Junki/Shin, Yong-Wook/Kim, In Young/Kwon, Jun Soo/Kim, Sun I. (2006). Gender difference analysis of cortical thickness in healthy young adults with surface-based methods. *NeuroImage* 31, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.042>.
- Jänig, Wilfrid/Baron, Ralf (2019). Hypothalamus. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 909–915.
- Jänig, Wilfrid/Birbaumer, Niels (2019). Physiologische Grundlagen von Emotion und Motivation. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 848–863.
- Jenni, Oskar (2020). Wachstum und Entwicklung im Schulalter und in der Adoleszenz. In: Georg F. Hoffmann/Michael J. Lentze/Jürgen Spranger et al. (Hg.). *Pädiatrie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 91–101.
- Jocham, Dieter (2020). Resilienz - lohnt die Beschäftigung? *Uro-News* 24 (7-8), 38–41. <https://doi.org/10.1007/s00092-020-4161-2>.
- Jones, Stephen E./Buchbinder, Bradley R./Aharon, Itzhak (2000). Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Human Brain Mapping* 11, 12–32. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K).
- Jong-Meyer, Renate de (2018). Kognitive Verfahren nach Beck. In: Jürgen Margraf/Silvia Schneider (Hg.). *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Band 1: Grundlagen, Diagnostik, Verfahren und Rahmenbedingungen psychologischer Therapie. 4. Aufl. Berlin, Springer, 499–513.
- Jurado, María Beatriz/Rosselli, Mónica (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review* 17, 213–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>.
- Kahl, K. G./Winter, L./Schweiger, U./Sipos, V. (2011). Die Dritte Welle der Verhaltenstherapie. Eine Übersicht über die Methoden und ihre Evidenzbasierung. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 79 (6), 330–339. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245963>.
- Kahl, Michael/Wagner, Gerd/La Cruz, Feliberto de/Köhler, Stefanie/Schultz, C. Christoph (2020). Resilience and cortical thickness: a MRI study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 270 (5), 533–539. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0963-6>.

- Kalisch, Raffael (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: time matters. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33 (8), 1215–1226. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.06.003>.
- Kalisch, Raffael/Baker, Dewleen G./Basten, Ulrike/Boks, Marco P./Bonanno, George A./Brummelman, Eddie/Chmitorz, Andrea/Fernández, Guillén/Fiebach, Christian J./Galatzer-Levy, Isaac/Geuze, Elbert/Groppa, Sergiu/Helmreich, Isabella/Hendler, Talma/Hermans, Erno J./Jovanovic, Tanja/Kubiak, Thomas/Lieb, Klaus/Lutz, Beat/Müller, Marianne B./Murray, Ryan J./Nievergelt, Caroline M./Reif, Andreas/Roelofs, Karin/Rutten, Bart P. F./Sander, David/Schick, Anita/Tüscher, Oliver/van Diest, Ilse/van Harmelen, Anne-Laura/Veer, Ilya M./Vermetten, Eric/Vinkers, Christiaan H./Wager, Tor D./Walter, Henrik/Wessa, Michèle/Wibrals, Michael/Kleim, Birgit (2017). The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nature human behaviour* 1 (11), 784–790. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0200-8>.
- Kalisch, Raffael/Cramer, Angélique O. J./Binder, Harald/Fritz, Jessica/Leertouwer, IJsbrand/Lunansky, Gabriela/Meyer, Benjamin/Timmer, Jens/Veer, Ilya M./van Harmelen, Anne-Laura (2019). Deconstructing and Reconstructing Resilience: A Dynamic Network Approach. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science* 14 (5), 765–777. <https://doi.org/10.1177/1745691619855637>.
- Kalisch, Raffael/Gerlicher, Anna M. V. (2014). Making a mountain out of a molehill: on the role of the rostral dorsal anterior cingulate and dorsomedial prefrontal cortex in conscious threat appraisal, catastrophizing, and worrying. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 42, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.002>.
- Kalisch, Raffael/Köber, Göran/Binder, Harald/Ahrens, Kira F./Basten, Ulrike/Chmitorz, Andrea/Choi, Karmel W./Fiebach, Christian J./Goldbach, Nele/Neumann, Rebecca J./Kampa, Miriam/Kollmann, Bianca/Lieb, Klaus/Plichta, Michael M./Reif, Andreas/Schick, Anita/Sebastian, Alexandra/Walter, Henrik/Wessa, Michèle/Yuen, Kenneth S. L./Tüscher, Oliver/Engen, Haakon (2021). The Frequent Stressor and Mental Health Monitoring-Paradigm: A Proposal for the Operationalization and Measurement of Resilience and the Identification of Resilience Processes in Longitudinal Observational Studies. *Frontiers in psychology* 12, 710493. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.710493>.
- Kalisch, Raffael/Köber, Göran/Binder, Harald/Ahrens, Kira/Basten, Ulrike/Chmitorz, Andrea/Fiebach, Christian/Goldbach, Nele/Neumann, Rebecca/Kampa, Miriam/Kollmann, Bianca/Lieb, Klaus/Plichta, Michael/Reif, Andreas/Schick, Anita/Sebastian, Alexandra/Wessa, Michèle/Yuen, Kenneth/Tuescher, Oliver/Engen,

- Haakon (2020). A generic solution for the operationalization and measurement of resilience and resilience processes in longitudinal observations: rationale and basic design of the MARP and LORA studies.
- Kalisch, Raffael/Müller, Marianne B./Tüscher, Oliver (2015a). A conceptual framework for the neurobiological study of resilience. *The Behavioral and brain sciences* 38, 1-79. <https://doi.org/10.1017/S0140525X1400082X>.
- Kalisch, Raffael/Müller, Marianne B./Tüscher, Oliver (2015b). Advancing empirical resilience research. *The Behavioral and brain sciences* 38, e128. <https://doi.org/10.1017/S0140525X15000023>.
- Kalisch, Raffael/Russo, Scott J./Müller, Marianne B. (2024). Neurobiology and systems biology of stress resilience. *Physiological reviews* 104 (3), 1205–1263. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2023>.
- Kalisch, Raffael/Wiech, Katja/Critchley, Hugo D./Dolan, Raymond J. (2006). Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *NeuroImage* 30 (4), 1458–1466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.011>.
- Kampa, Miriam/Schick, Anita/Yuen, Kenneth/Sebastian, Alexandra/Chmitorz, Andrea/Saase, Victor/Wessa, Michèle/Tüscher, Oliver/Kalisch, Raffael (2018). A Combined Behavioral and Neuroimaging Battery to Test Positive Appraisal Style Theory of Resilience in Longitudinal Studies.
- Kennedy, Sidney H./Giacobbe, Peter/Rizvi, Sakina J./Placenza, Franca M./Nishikawa, Yasunori/Mayberg, Helen S./Lozano, Andres M. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *The American journal of psychiatry* 168 (5), 502–510. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081187>.
- Kessler, Ronald C./Amminger, Paul/Aguilar-Gaxiola, Sergio/Alonso, Jordi/Lee, Sing/Bedirhan Ustun (2007). Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Curr opin Psychiatry* 4 (20), 359–364.
- Kiess, W. (2007). Jugendmedizin. In: Michael J. Lentze/Franz J. Schulte/Jürgen Schaub et al. (Hg.). *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg, Springer, 510–515.
- Koechlin, Etienne/Ody, Chrystèle/Kouneiher, Frédérique (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)* 302 (5648), 1181–1185. <https://doi.org/10.1126/science.1088545>.
- Kohn, N./Eickhoff, S. B./Scheller, M./Laird, A. R./Fox, P. T./Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage* 87, 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.001>.

- Koob, George F./Le Moal, Michele (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24 (2), 97–129. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0).
- Kopp, B./Tabeling, S./Moschner, C./Wessel, K. (2008). Kognitive Hirnleistungen des präfrontalen Kortex: Neurowissenschaft und Klinik. *Der Nervenarzt* 79 (2), 143–152. <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2319-8>.
- Koval, Peter/Kalokerinos, Elise K./Greenaway, Katharine H./Medland, Hayley/Kuppens, Peter/Nezlek, John B./Hinton, Jordan D. X./Gross, James J. (2023). Emotion regulation in everyday life: Mapping global self-reports to daily processes. *Emotion (Washington, D.C.)* 23 (2), 357–374. <https://doi.org/10.1037/emo0001097>.
- Krawczyk, Daniel C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 26 (6), 631–664. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00021-0).
- Kringelbach, Morten L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature reviews. Neuroscience* 6 (9), 691–702. <https://doi.org/10.1038/nrn1747>.
- Kunimatsu, Akira/Yasaka, Koichiro/Akai, Hiroyuki/Kunimatsu, Natsuko/Abe, Osamu (2020). MRI findings in posttraumatic stress disorder. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 52 (2), 380–396. <https://doi.org/10.1002/jmri.26929>.
- Laboratory for Computational Neuroimaging. FreeSurfer. Version 7.1.1. Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging. Online verfügbar unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki> (abgerufen am 19.01.2024).
- Lang, Florian/Föller, Michael (2019). Nebennierenrindenhormone. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 943–950.
- Lazarus, Richard S./Folkman, Susan (1984). *Stress: appraisal, and coping*. New York u.a., 1913–1915 1984. Online verfügbar unter <https://hds.hebis.de/ubmz/Record/HEB448643413>.
- Le Fevre, Mark/Matheny, Jonathan/Kolt, Gregory S. (2003). Eustress, distress, and interpretation in occupational stress. *Journal of Managerial Psychology* 18 (7), 726–744. <https://doi.org/10.1108/02683940310502412>.
- Leaver, Amber M./Yang, Hongyu/Siddarth, Prabha/Vlasova, Roza M./Krause, Beatrix/St Cyr, Natalie/Narr, Katherine L./Lavretsky, Helen (2018). Resilience and amygdala function in older healthy and depressed adults. *Journal of affective disorders* 237, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.109>.

- Leisman, Gerry/Melillo, Robert (2013). The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. *Reviews in the neurosciences* 24 (1), 9–25. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0067>.
- Lemaitre, Herve/Goldman, Aaron L./Sambataro, Fabio/Verchinski, Beth A./Meyer-Lindenberg, Andreas/Weinberger, Daniel R./Mattay, Venkata S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of aging* 33 (3), 617.e1-617.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013>.
- Lenroot, Rhoshel K./Giedd, Jay N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30 (6), 718–729. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>.
- Leventhal, Howard/Scherer, Klaus (1987). The Relationship of Emotion to Cognition: A Functional Approach to a Semantic Controversy. *Cognition and Emotion* 1 (1), 3–28. <https://doi.org/10.1080/02699938708408361>.
- Lévesque, Johanne/Eugène, Fanny/Joanette, Yves/Paquette, Vincent/Mensour, Boualem/Beaudoin, Gilles/Leroux, Jean-Maxime/Bourgouin, Pierre/Beauregard, Mario (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological psychiatry* 53, 502–510. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01817-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01817-6).
- Lewis, David A./Campbell, Michael J./Foote, Stephen L., Goldstein, Menek/Morrison, John H. (1987). The distribution of Tyrosine Hydroxylase-Immunoreactive Fibers in Primate Neocortex is widespread but regionally specific. *The Journal of neuroscience* 7 (1), 279–290. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-01-00279.1987>.
- Li, Chiang-shan Ray/Sinha, Rajita (2008). Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32 (3), 581–597. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.003>.
- Li, Qian/Zhao, Youjin/Chen, Ziqi/Long, Jingyi/Dai, Jing/Huang, Xiaoqi/Lui, Su/Radua, Joaquim/Vieta, Eduard/Kemp, Graham J./Sweeney, John A./Li, Fei/Gong, Qiyong (2020). Meta-analysis of cortical thickness abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 45, 703–712. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0563-9>.
- Lindquist, Kristen A./Barrett, Lisa Feldman (2012). A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends in cognitive sciences* 16 (11), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.005>.

- Lippke, Sonia/Renneberg, Babette (2006). Konzepte von Gesundheit und Krankheit. In: Babette Renneberg/Philipp Hammelstein (Hg.). Gesundheitspsychologie. Berlin, Heidelberg, Springer, 7–12.
- Liu, Xiaodan/Kakeda, Shingo/Watanabe, Keita/Yoshimura, Reiji/Abe, Osamu/Ide, Satoru/Hayashi, Kenji/Katsuki, Asuka/Umeno-Nakano, Wakako/Watanabe, Rieko/Ueda, Issei/Moriya, Junji/Nakamura, Jun/Korogi, Yukunori (2015). RELATIONSHIP BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND SERUM CORTISOL LEVELS IN DRUG-NAÏVE, FIRST-EPIISODE PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY. *Depression and Anxiety* 32 (9), 702–708. <https://doi.org/10.1002/da.22401>.
- Lohmann, Gabriele/Preul, Christoph/Hund-Georgiadis, Margret (2003). Morphology-based cortical thickness estimation. *Information processing in medical imaging : proceedings of the ... conference* 18, 89–100. https://doi.org/10.1007/978-3-540-45087-0_8.
- Luders, E./Narr, K. L./Thompson, P. M./Rex, D. E./Jancke, L./Toga, A. W. (2006). Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 16 (8), 1232–1238. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj064>.
- Luethi, Mathias/Meier, Beat/Sandi, Carmen (2009). Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2 (5), 1–9. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.005.2008>.
- Lupien, Sonia J./Leon, Mony de/Santi, Susan de/Convit, Antonio/Tarshish, Chaim/Nair, N. P.V./Thakur, Mira/McEwen, Bruce S./Hauger, Richard L./Meaney, Michael J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience* 1 (1), 69–73. <https://doi.org/10.1038/271>.
- Lynch, Samantha J./Sunderland, Matthew/Newton, Nicola C./Chapman, Cath (2021). A systematic review of transdiagnostic risk and protective factors for general and specific psychopathology in young people. *Clinical psychology review* 87, 102036. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102036>.
- Lynch, Thomas R./Trost, William T./Salsman, Nicholas/Linehan, Marsha M. (2007). Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. *Annual review of clinical psychology* 3, 181–205. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095229>.
- Lyoo, In Kyoon/Kim, Jieun E./Yoon, Sujung J./Hwang, Jaeuk/Bae, Sujin/Kim, Dajung J. (2011). The Neurobiological Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Recovery From Trauma: Longitudinal Brain Imaging Study Among Survivors of the South Korean

- Subway Disaster. *Archives of general psychiatry* 68 (7), 701–713.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.70>.
- Mancini, Anthony D./Bonanno, George A. (2009). Predictors and parameters of resilience to loss: toward an individual differences model. *Journal of Personality* 77 (6), 1805–1832.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2009.00601.x>.
- Masami Goto/Osamu Abe/Akifumi Hagiwara/Shohei Fujita/Koji Kamagata/Masaaki Hori/Shigeki Aoki/Takahiro Osada/Seiki Konishi/Yoshitaka Masutani/Hajime Sakamoto/Yasuaki Sakano/Shinsuke Kyogoku/Hiroyuki Daida (2022). Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 21, 41-57.
<https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>.
- Mateos-Aparicio, Pedro/Rodríguez-Moreno, Antonio (2019). The Impact of Studying Brain Plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience* 13, 66.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>.
- McCarthy, Christopher S./Ramprashad, Avinash/Thompson, Carlie/Botti, Jo-Anna/Coman, Ioana L./Kates, Wendy R. (2015). A comparison of FreeSurfer-generated data with and without manual intervention. *Frontiers in neuroscience* 9, 379.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00379>.
- McCormick, D. A./Pape, H.-C./Williamson, A. (1991). Actions of norepinephrine in the cerebral cortex and thalamus: implications for function of the central noradrenergic system. *Progress in brain research* 88, 293–305. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63817-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63817-0).
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience* 22, 105–122. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.105>.
- McEwen, Bruce S. (2000a). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22 (2), 108–124.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3).
- McEwen, Bruce S. (2000b). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain research* 886 (1-2), 172–189. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02950-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02950-4).
- McEwen, Bruce S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress. Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032, 1–7.
- McEwen, Bruce S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews* 87 (3), 873–904.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>.

- McEwen, Bruce S. (2016). In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1373 (1), 56–64.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13020>.
- McEwen, Bruce S./Akil, Huda (2020). Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 40 (1), 12–21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>.
- McEwen, Bruce S./Stellar, Eliot (1993). Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease. *Archives of Internal Medicine* 153 (18), 2093–2101.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004>.
- McNab, Fiona/Klingberg, Torkel (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature neuroscience* 11 (1), 103–107.
<https://doi.org/10.1038/nn2024>.
- Meyer, Markus/Wing, Lisa/Schenkel, Antje (2022). Krankheitsbedingte Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft im Jahr 2021. In: Bernhard Badura/Antje Ducki/Markus Meyer et al. (Hg.). *Fehlzeiten-Report 2022. Verantwortung und Gesundheit*. Berlin/Heidelberg, Springer, 287–314.
- Meyer, T. (2004). Exzitotoxizität. In: Jürgen Winkler/Albert C. Ludolph (Hg.). *Neurodegenerative Erkrankungen des Alters*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- Michalski, Lindsay J. (2016). Rostral Middle Frontal Gyrus Thickness is Associated with Perceived Stress and Depressive Symptomatology. *Arts & Sciences Electronic Theses and Dissertations*. 714. <https://doi.org/10.7936/K7BR8QGX>.
- Miller, Earl K./Cohen, Jonathan. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24, 167–202.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.
- Moore, M./Jordan, A. D./Hu, Y./Kragel, J. E./Dolcos, S./Dolcos, F. (2016). Localized or diffuse: the link between prefrontal cortex volume and cognitive reappraisal. *Social cognitive and affective neuroscience* 11 (8), 1317–1325.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsw043>.
- Morawetz, Carmen/Bode, Stefan/Baudewig, Juergen/Jacobs, Arthur M./Heekeren, Hauke R. (2016). Neural representation of emotion regulation goals. *Human brain mapping* 37, 600–620. <https://doi.org/10.1002/hbm.23053>.
- Morawetz, Carmen/Bode, Stefan/Derntl, Birgit/Heekeren, Hauke R. (2017). The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: A meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 72, 111–128. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.014>.

- Moreau, Allison (2014). FreeSurfer Troubleshooting Reconstruction Work Flow. Online verfügbar unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/RecommendedReconstruction> (abgerufen am 19.01.2024).
- Murphy, B. L./Arnsten, A. F./Goldman-Rakic, P. S./Roth, R. H. (1996). Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (3), 1325–1329. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1325>.
- Mutlu, A. Kadir/Schneider, Maude/Debbané, Martin/Badoud, Deborah/Eliez, Stephan/Schaer, Marie (2013). Sex differences in thickness, and folding developments throughout the cortex. *NeuroImage* 82, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.076>.
- Nakamura, Kunio/Fox, Robert/Fisher, Elizabeth (2011). CLADA: Cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *NeuroImage* 54 (1), 278–289. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.052>.
- Nilsen, André Sevenius/Hilland, Eva/Kogstad, Norunn/Heir, Trond/Hauff, Edvard/Lien, Lars/Endestad, Tor (2016). Right temporal cortical hypertrophy in resilience to trauma: an MRI study. *European journal of psychotraumatology* 7 (1), 31314. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.31314>.
- Ochsner, Kevin N./Bunge, Silvia A./Gross, James J./Gabrieli, John D. E. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience* 14 (8), 1215–1229. <https://doi.org/10.1162/089892902760807212>.
- Ochsner, Kevin N./Silvers, Jennifer A./Buhle, Jason T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1251, E1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x>.
- Pape, Hans-Christian/Kurtz, Armin/Silbernagl, Stefan (Hg.) (2018). *Physiologie*. 8. Aufl. Stuttgart.
- Paret, Christian/Brennkemeyer, Jessica/Meyer, Benjamin/Yuen, Kenneth S. L./Gartmann, Nina/Mechias, Marie-Luise/Kalisch, Raffael (2011). A test for the implementation-maintenance model of reappraisal. *Frontiers in psychology* 2, 216. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00216>.
- Paschke, Ralf (2018). Endokrines System. In: Hans-Christian Pape/Armin Kurtz/Stefan Silbernagl (Hg.). *Physiologie*. 8. Aufl. Stuttgart, 586–626.
- Pathak, Raksha/Lata, Swaran (2018). Optimism in Relation to Resilience and Perceived Stress. *JOURNAL OF PSYCHOSOCIAL RESEARCH* 13 (2), 359–367. <https://doi.org/10.32381/JPR.2018.13.02.10>.

- Peterson, Bradley S./Warner, Virginia/Bansal, Ravi/Zhu, Hongtu/Hao, Xuejun/Liu, Jun/Durkin, Kathleen/Adams, Phillip B./Wickramaratne, Priya/Weissman, Myrna M. (2009). Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (15), 6273–6278. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805311106>.
- Petrides, Michael/Baddeley, A. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 351 (1346), 1455-1462. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0130>.
- Petri-Romão, Papoula/Engen, Haakon/Rupanova, Anna/Puhlmann, Lara/Zerban, Matthias/Neumann, Rebecca J./Malyshau, Aliaksandr/Ahrens, Kira F./Schick, Anita/Kollmann, Bianca/Wessa, Michèle/Walker, Henrik/Plichta, Michael M./Reif, Andreas/Chmitorz, Andrea/Tuescher, Oliver/Basten, Ulrike/Kalisch, Raffael (2024a). Self-report assessment of Positive Appraisal Style (PAS): Development of a process-focused and a content-focused questionnaire for use in mental health and resilience research. *PloS one* 19 (2), e0295562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295562>.
- Petri-Romão, Papoula/Puhlmann, Lara/Zerban, Matthias/Ahrens, Kira Florence/AriasVasquez, Alejandro/Basten, Ulrike/Binder, Harald/Bögemann, Sophie/Chmitorz, Andrea/Farhadyar, Kiana/Fernandez, Guillén/Goris, Annelies/Hendler, Talma/Hermans, Erno/Jacobs, An/Kleim, Birgit/Kobylynska, Dorota/Köber, Göran/Kollmann, Bianca/Krause, Florian/Lerner, Avigail/Lieb, Klaus/Marciniak, Marta Anna/Mituniewicz, Julian/Mor, Netali/Myin-Germeys, Inez/Neumann, Rebecca J./Plichta, Michael/Pooseh, Shakoor/Reif, Andreas/Reppmann, Zala/Riepenhausen, Antje/Robak, Natalia/Roelofs, Karin/Schenk, Charlotte/Schick, Anita/Sebastian, Alexandra/Timmer, Jens/Tüscher, Oliver/van Kraaij, Alex/Veer, Ilya/Wackerhagen, Carolin/Walter, Henrik/Weermeijer, Jeroen Dennis Merlijn/Wessa, Michele/Yuen, Kenneth S.L./Kalisch, Raffael (2024b). Comparative investigation of appraisal style measures in their predictive potential for stress resilience and implications for predictive modeling of resilience.
- Phan, K.Luan/Wager, Tor/Taylor, Stephan F./Liberzon, Israel (2002). Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 16, 331–348. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087>.
- Plana-Ripoll, Oleguer/Momen, Natalie C./McGrath, John J./Wimberley, Theresa/Brikell, Isabell/Schendel, Diana/Thygesen, Malene/Weye, Nanna/Pedersen, Carsten B./Mors, Ole/Mortensen, Preben B./Dalsgaard, Søren (2022). Temporal changes in sex- and age-specific incidence profiles of mental disorders-A nationwide study from 1970 to

2016. *Acta psychiatrica Scandinavica* 145 (6), 604–614.
<https://doi.org/10.1111/acps.13410>.
- Plurphanswat, Nantaporn/Kaestner, Robert/Rodu, Brad (2017). The Effect of Smoking on Mental Health. *American journal of health behavior* 41 (4), 471–483.
<https://doi.org/10.5993/AJHB.41.4.12>.
- Pollmann, Stefan (2001). Switching between dimensions, locations, and responses: the role of the left frontopolar cortex. *NeuroImage* 14, 118-124.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0837>.
- Popoli, Maurizio/Yan, Zhen/McEwen, Bruce S./Sanacora, Gerard (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience* 13 (1), 22–37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>.
- Price, Joseph L. (1999). Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877, 383–396.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09278.x>.
- Pruessner, Marita/Cullen, Alexis E./Aas, Monica/Walker, Elaine F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 73, 191–218.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>.
- Raznahan, Armin/Lee, Yohan/Stidd, Reva/Long, Robert/Greenstein, Dede/Clasen, Liv/Addington, Anjene/Gogtay, Nitin/Rapoport, Judith L./Giedd, Jay N. (2010). Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (39), 16988–16993.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1006025107>.
- Reck, C./Mundt, C. (2002). Psychodynamische Therapieansätze bei depressiven Störungen. Pathogenesemodelle und empirische Grundlagen. *Der Nervenarzt* 73 (7), 613–619.
<https://doi.org/10.1007/s00115-002-1301-8>.
- Reynolds, Stephanie/Carrey, Normand/Jaworska, Natalia/Langevin, Lisa Marie/Yang, Xiao-Ru/MacMaster, Frank P. (2014). Cortical thickness in youth with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 14, 83. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-83>.
- Robinson, Michael D. (1998). Running from William James' bear: A review of preattentive mechanisms and their contributions to emotional experience. *Cognition and Emotion* 12 (5), 667–696. <https://doi.org/10.1080/026999398379493>.
- Roosendaal, Benno/Quirarte, Gina L./McGaugh, James L. (2002). Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor--cAMP/cAMP/PKA system in

- influencing memory consolidation. *The European journal of neuroscience* 15 (3), 553–560. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01876.x>.
- Russo, Scott J./Murrough, James W./Han, Ming-Hu/Charney, Dennis S./Nestler, Eric J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nature neuroscience* 15 (11), 1475–1484. <https://doi.org/10.1038/nn.3234>.
- Sapolsky, Robert M. (2010). *Stress and Your Body*. Course Guidebook. Virginia, The Teaching Company.
- Saxe, Rebecca (2006). Uniquely human social cognition. *Current opinion in neurobiology* 16 (2), 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.001>.
- Schäfer, Sarah K./Kunzler, Angela M./Kalisch, Raffael/Tüscher, Oliver/Lieb, Klaus (2022). Trajectories of resilience and mental distress to global major disruptions. *Trends in Cognitive Sciences* 26 (12), 1171–1189. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.09.017>.
- Scheier, Michael F./Carver, Charles S. (1985). Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychology* 4 (3), 219–247. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.4.3.219>.
- Scheier, Michael F./Matthews, Karen A./Owens, Jane F./Magovern, George J./Lefebvre, R. Craig/Abbott, R. Anne/Carver, Charles S. (1989). Dispositional optimism and recovery from coronary artery bypass surgery: The beneficial effects on physical and psychological well-being. *Journal of personality and social psychology* 57 (6), 1024–1040. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.57.6.1024>.
- Schmaal, L./Hibar, D. P./Sämann, P. G./Hall, G. B./Baune, B. T./Jahanshad, N./Cheung, J. W./van Erp, T. G. M./Bos, D./Ikram, M. A./Vernooij, M. W./Niessen, W. J./Tiemeier, H./Hofman, A./Wittfeld, K./Grabe, H. J./Janowitz, D./Bülow, R./Selonke, M./Völzke, H./Grotegerd, D./Dannlowski, U./Arolt, V./Opel, N./Heindel, W./Kugel, H./Hoehn, D./Czisch, M./Couvry-Duchesne, B./Rentería, M. E./Strike, L. T./Wright, M. J./Mills, N. T./Zubicaray, G. I. de/McMahon, K. L./Medland, S. E./Martin, N. G./Gillespie, N. A./Goya-Maldonado, R./Gruber, O./Krämer, B./Hatton, S. N./Lagopoulos, J./Hickie, I. B./Frodl, T./Carballedo, A./Frey, E. M./van Velzen, L. S./Penninx, B. W. J. H./van Tol, M.-J./van der Wee, N. J./Davey, C. G./Harrison, B. J./Mwangi, B./Cao, B./Soares, J. C./Veer, I. M./Walter, H./Schoepf, D./Zurowski, B./Konrad, C./Schramm, E./Normann, C./Schnell, K./Sacchet, M. D./Gotlib, I. H./MacQueen, G. M./Godlewska, B. R./Nickson, T./McIntosh, A. M./Papmeyer, M./Whalley, H. C./Hall, J./Sussmann, J. E./Li, M./Walter, M./Aftanas, L./Brack, I./Bokhan, N. A./Thompson, P. M./Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry* 22 (6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>.

- Schneider, F./Habel, U./Bestmann, S. (2005). Affektive Störungen. In: Hans Förstl (Hg.). Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen ; mit 28 Tabellen. 2. Aufl. Heidelberg, Springer, 234–265.
- Schommer, Nicole/Hellhammer, Dirk (2003). Psychobiologische Beiträge zum Verständnis stressbezogener Erkrankungen. In: Hans Reinecker (Hg.). Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie. 4. Aufl. Göttingen, Hogrefe Verlag, 62–72.
- Schultz, Wolfram (2016). Reward functions of the basal ganglia. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 123 (7), 679–693.
<https://doi.org/10.1007/s00702-016-1510-0>.
- Schulz, Karl-Heinz/Heesen, Christoph/Gold, Stefan M. (2005). Das Stresskonzept von Allostase und Allostatic Load: Einordnung psychoneuroimmunologischer Forschungsbefunde an Beispielen zur Autoimmunität und Onkologie. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 55 (11), 452–461. <https://doi.org/10.1055/s-2005-866939>.
- Schwarzer, Ralf./Schulz, Ute (2013). Stressful Life Events. In: Arthur M. Nezu/Christine M. Nezu/Pamela A. Geller et al. (Hg.). *Handbook of psychology. Volume 9 Health psychology*. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 27–49.
- Scott, M. L. J./Bromiley, P. A./Thacker, N. A./Hutchinson, C. E./Jackson, A. (2009). A fast, model-independent method for cerebral cortical thickness estimation using MRI. *Medical image analysis* 13 (2), 269–285. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.10.006>.
- Seery, Mark D./Holman, E. Alison/Silver, Roxane Cohen (2010). Whatever does not kill us: cumulative lifetime adversity, vulnerability, and resilience. *Journal of personality and social psychology* 99 (6), 1025–1041. <https://doi.org/10.1037/a0021344>.
- Sekiguchi, A./Kotozaki, Y./Sugiura, M./Nouchi, R./Takeuchi, H./Hanawa, S./Nakagawa, S./Miyachi, C. M./Araki, T./Sakuma, A./Taki, Y./Kawashima, R. (2015). Resilience after 3/11: structural brain changes 1 year after the Japanese earthquake. *Molecular psychiatry* 20 (5), 553–554. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.28>.
- Serido, Joyce/Almeida, David M./Wethington, Elaine (2004). Chronic stressors and daily hassles: unique and interactive relationships with psychological distress. *Journal of health and social behavior* 45 (1), 17–33.
<https://doi.org/10.1177/002214650404500102>.
- Shucard, Janet Louise/Cox, Jennifer/Shucard, David William/Fetter, Holly/Chung, Charles/Ramasamy, Deepa/Violanti, John (2012). Symptoms of posttraumatic stress disorder and exposure to traumatic stressors are related to brain structural volumes and behavioral measures of affective stimulus processing in police officers. *Psychiatry*

- Research: Neuroimaging 204 (1), 25–31.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.006>.
- Southwick, Steven M./Vythilingam, Meena/Charney, Dennis S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annual review of clinical psychology* (1), 255–291.
<https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948>.
- Sowell, Elizabeth R./Peterson, Bradley S./Kan, Eric/Woods, Roger P./Yoshii, June/Bansal, Ravi/Xu, Dongrong/Zhu, Hongtu/Thompson, Paul M./Toga, Arthur W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991) 17, 1550–1560.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl066>.
- Stahl, Teresa (2018). Krankheitsbedingte Kosten in der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter. In: Bernhard Badura/Antje Ducki/Helmut Schröder et al. (Hg.). *Fehlzeiten-Report 2018. Sinn erleben - Arbeit und Gesundheit*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 559–567.
- Stark, E. A./Parsons, C. E./van Hartevelt, T. J./Charquero-Ballester, M./McManners, H./Ehlers, A./Stein, A./Kringelbach, M. L. (2015). Post-traumatic stress influences the brain even in the absence of symptoms: A systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 56, 207–221.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.007>.
- Sterling, Peter/Eyer, Joseph (1988). Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. *Handbook of of Life Stress, Cognition and Health*.
- Stevens, Allison (2008). Cortical Thickness of a Volume-defined ROI. Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging. Online verfügbar unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/VolumeRoiCorticalThickness> (abgerufen am 19.01.2024).
- Stiglmayr, Christian/Lammers, Claas-Hinrich/Bohus, Martin (2006). Achtsamkeit und Akzeptanz in der Dialektisch-Behavioralen Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 7 (3), 280–285.
<https://doi.org/10.1055/s-2006-940034>.
- Sussman, D./Pang, E. W./Jetly, R./Dunkley, B. T./Taylor, M. J. (2016). Neuroanatomical features in soldiers with post-traumatic stress disorder. *BMC neuroscience* 17 (13), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0247-x>.
- Thambisetty, Madhav/Wan, Jing/Carass, Aaron/An, Yang/Prince, Jerry L./Resnick, Susan M. (2010). Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *NeuroImage* 52 (4), 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.258>.

- Thier, Peter (2012). Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Hans-Otto Karnath/Peter Thier (Hg.). *Kognitive Neurowissenschaften*. 3. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer, 575–594.
- Tindle, Hilary A./Chang, Yue-Fang/Kuller, Lewis H./Manson, JoAnn E./Robinson, Jennifer G./Rosal, Milagros C./Siegle, Greg J./Matthews, Karen A. (2009). Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation* 120 (8), 656–662.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827642>.
- Travis, Katie/Ford, Kevin/Jacobs, Bob (2005). Regional dendritic variation in neonatal human cortex: a quantitative Golgi study. *Developmental neuroscience* 27 (5), 277–287.
<https://doi.org/10.1159/000086707>.
- Trepel, Martin (2022). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion. Großhirn (Telencephalon) und assoziierte Bahnsysteme*. 8. Aufl. München.
- Troy, Allison/Mauss, Iris (2011). Pathways to resilience. Resilience in the face of stress: emotion regulation as a protective factor. In: Steven M. Southwick (Hg.). *Resilience and Mental Health. Challenges across the lifespan*. Cambridge England, Cambridge University Press, 30–44.
- Tugade, Michele M./Fredrickson, Barbara L. (2004). Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *Journal of personality and social psychology* 86 (2), 320–333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.86.2.320>.
- Ullsperger, Markus/Derrfuß, Jan (2012). Funktionen frontaler Strukturen. In: Hans-Otto Karnath/Peter Thier (Hg.). *Kognitive Neurowissenschaften*. 3. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer, 586-594.
- Vahermaa, Vesa/Aydogan, Dogu Baran/Raij, Tuukka/Armio, Reetta-Liina/Laurikainen, Heikki/Saramäki, Jari/Suvisaari, Jaana (2023). FreeSurfer 7 quality control: Key problem areas and importance of manual corrections. *NeuroImage* 279, 120306.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120306>.
- Veer, Ilya M./Riepenhausen, Antje/Zerban, Matthias/Wackerhagen, Carolin/Puhlmann, Lara M. C./Engen, Haakon/Köber, Göran/Bögemann, Sophie A./Weermeijer, Jeroen/Ušcić, Aleksandra/Mor, Netali/Marciniak, Marta A./Askelund, Adrian Dahl/Al-Kamel, Abbas/Ayash, Sarah/Barsuola, Giulia/Bartkute-Norkuniene, Vaida/Battaglia, Simone/Bobko, Yaryna/Bölte, Sven/Cardone, Paolo/Chvojková, Edita/Damnjanović, Kaja/Calheiros Velozo, Joana de/Thurah, Lena de/Deza-Araujo, Yacila I./Dimitrov, Annika/Farkas, Kinga/Feller, Clémence/Gazea, Mary/Gilan, Donya/Gnjidić, Vedrana/Hajduk, Michal/Hiekkaranta, Anu P./Hofgaard, Live S./Ilen, Laura/Kasanova, Zuzana/Khanpour, Mohsen/Lau, Bobo Hi Po/Lenferink, Dionne B./Lindhardt, Thomas

- B./Magas, Dávid Á./Mituniewicz, Julian/Moreno-López, Laura/Muzychka, Sofiia/Ntafouli, Maria/O'Leary, Aet/Paparella, Ilenia/Pöldver, Nele/Rintala, Aki/Robak, Natalia/Rosická, Anna M./Røysamb, Espen/Sadeghi, Siavash/Schneider, Maude/Siugzdaite, Roma/Stantić, Mirta/Teixeira, Ana/Todorovic, Ana/Wan, Wendy W. N./van Dick, Rolf/Lieb, Klaus/Kleim, Birgit/Hermans, Erno J./Kobylińska, Dorota/Hendler, Talma/Binder, Harald/Myin-Germeys, Inez/van Leeuwen, Judith M C/Tüscher, Oliver/Yuen, Kenneth S. L./Walter, Henrik/Kalisch, Raffael (2021). Psycho-social factors associated with mental resilience in the Corona lockdown. *Translational psychiatry* 11 (1), 67. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01150-4>.
- Vijayakumar, Nandita/Whittle, Sarah/Yücel, Murat/Dennison, Meg/Simmons, Julian/Allen, Nicholas B. (2014). Thinning of the lateral prefrontal cortex during adolescence predicts emotion regulation in females. *Social cognitive and affective neuroscience* 9, 1845–1854. <https://doi.org/10.1093/scan/nst183>.
- Viviani, Roberto/Pracht, Eberhard D./Brenner, Daniel/Beschoner, Petra/Stingl, Julia C./Stöcker, Tony (2017). Multimodal MEMPRAGE, FLAIR, and Formula: see text Segmentation to Resolve Dura and Vessels from Cortical Gray Matter. *Frontiers in neuroscience* 11, 258. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00258>.
- Voets, Natalie L./Hough, Morgan G./Douaud, Gwenaëlle/Matthews, Paul M./James, Anthony/Winmill, Louise/Webster, Paula/Smith, Stephen (2008). Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *NeuroImage* 43 (4), 665–675. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.013>.
- Vries, Giel-Jan de/Olff, Miranda (2009). The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands. *Journal of Traumatic Stress* 22 (4), 259–267. <https://doi.org/10.1002/jts.20429>.
- Vyas, Ajai/Mitra, Rupshi/Shankaranarayana Rao, B. S./Chattarji, Sumantra (2002). Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (15), 6810–6818. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002>.
- Wager, Tor D./Davidson, Matthew L./Hughes, Brent L./Lindquist, Martin A./Ochsner, Kevin N. (2008). Neural mechanisms of emotion regulation: Evidence for two independent prefrontal-subcortical pathways. *Neuron* 59 (6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>.
- Wagner, Gerd/Schultz, C. Christoph/Koch, Kathrin/Schachtzabel, Claudia/Sauer, Heinrich/Schlösser, Ralf G. (2012). Prefrontal cortical thickness in depressed patients with high-risk for suicidal behavior. *Journal of psychiatric research* 46 (11), 1449–1455. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.013>.

- Waters, Abigail B./Mace, Ryan A./Sawyer, Kayle S./Gansler, David A. (2019). Identifying errors in Freesurfer automated skull stripping and the incremental utility of manual intervention. *Brain imaging and behavior* 13 (5), 1281–1291.
<https://doi.org/10.1007/s11682-018-9951-8>.
- Webster, M. J./Knable, M. B./O'Grady, J./Orthmann, J./Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular psychiatry* 7 (9), 985-94, 924.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001139>.
- Wierenga, Lara M./Langen, Marieke/Oranje, Bob/Durston, Sarah (2014). Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage* 87, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.010>.
- Winkler, Anderson M./Kochunov, Peter/Blangero, John/Almasy, Laura/Zilles, Karl/Fox, Peter T./Duggirala, Ravindranath/Glahn, David C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage* 53 (3), 1135–1146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028>.
- Wittchen, H. U./Jacobi, F./Rehm, J./Gustavsson, A./Svensson, M./Jönsson, B./Olesen, J./Allgulander, C./Alonso, J./Faravelli, C./Fratiglioni, L./Jennum, P./Lieb, R./Maercker, A./van Os, J./Preisig, M./Salvador-Carulla, L./Simon, R./Steinhausen, H-C (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21, 655–679.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>.
- World Health Assembly, 65 (2012). Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization (2021a). Adolescent mental health. Online verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (abgerufen am 19.01.2024).
- World Health Organization (2021b). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. World Health Organization. Online verfügbar unter <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (abgerufen am 19.01.2024).
- World Health Organization (Hg.) (2012). ADOLESCENT MENTAL HEALTH. Mapping actions of nongovernmental organizations and other international development organizations. Switzerland, World Health Organization 2012. Online verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/adolescent-mental-health> (abgerufen am 19.01.2024).

Yusuf, Salim/Hawken, Steven/Ôunpuu, Stephanie/Dans, Tony/Avezum, Alvaro/Lanas, Fernando/McQueen, Matthew/Budaj, Andrzej/Pais, Prem/Varigos, John/Lisheng, Liu (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 364 (9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).

Anhang

Anhangsverzeichnis

| | | |
|----------|--|------|
| Anhang 1 | Desikan-Killiany Atlas (Desikan et al. 2006)..... | VI |
| Anhang 2 | manuelle Korrekturen | VIII |
| Anhang 3 | Analysen SR_vollständig | IX |
| Anhang 4 | Gemischtes lineares Modell LE..... | XIII |
| Anhang 5 | Korrelation der kortikalen Dicke vor und nach Bearbeitung..... | XIV |
| Anhang 6 | Übersicht Items Lifeevents..... | XV |
| Anhang 7 | Danksagung | XVI |

Anhang 1 Desikan-Killiany Atlas

- Temporal
 - Entorhinaler Kortex
 - Gyrus parahippocampalis
 - Temporalpol
 - Gyrus fusiformis
 - Sulcus temporalis superior (posteriore Anteile)
 - Gyrus temporalis superior
 - Gyrus temporalis medius
 - Gyrus temporalis inferior
 - Gyri temporales transversi
- Frontal
 - Gyrus frontalis superior
 - Gyrus frontalis medius (rostrale und kaudale Anteile)
 - Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis, Pars triangularis, Pars orbitalis)
 - Orbitofrontaler Kortex (mediale und laterale Anteile)
 - Frontalpol
 - Gyrus precentralis
 - Lobulus paracentralis
- Parietal
 - Gyrus postcentralis
 - Gyrus supramarginalis
 - Lobulus parietalis superior
 - Lobulus parietalis inferior
 - Precuneus
- Occipital
 - Gyrus lingualis
 - Pericalcariner Kortex
 - Cuneus
 - Lateral occipitaler Kortex
- Cingulum
 - Anteriorer cingulärer Kortex (rostrale und kaudale Anteile)
 - posteriorer cingulärer Kortex
 - Isthmus
- Corpus callosum (im Atlas der Software FreeSurfer nicht aufgeführt)
- Insula (in Desikan et al. (2006) nicht aufgeführt)

(Desikan et al. 2006)

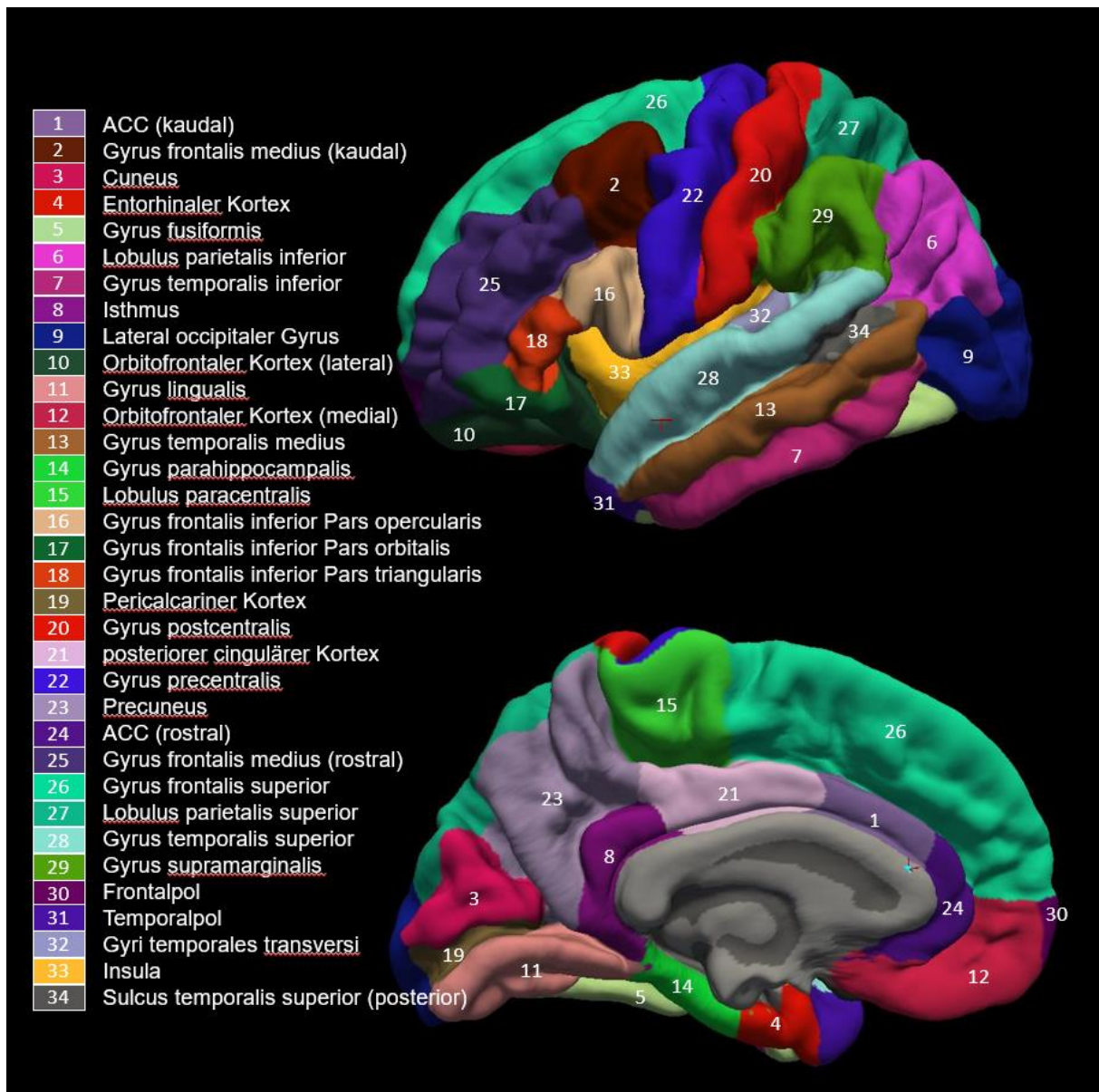


Abbildung 10. Desikan-Killiany Atlas: Regionen des Desikan-Killiany Atlas der linken Hemisphäre in lateraler (oben) und medialer (unten) Ansicht (Desikan et al. 2006). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex

Anhang 2 manuelle Korrekturen

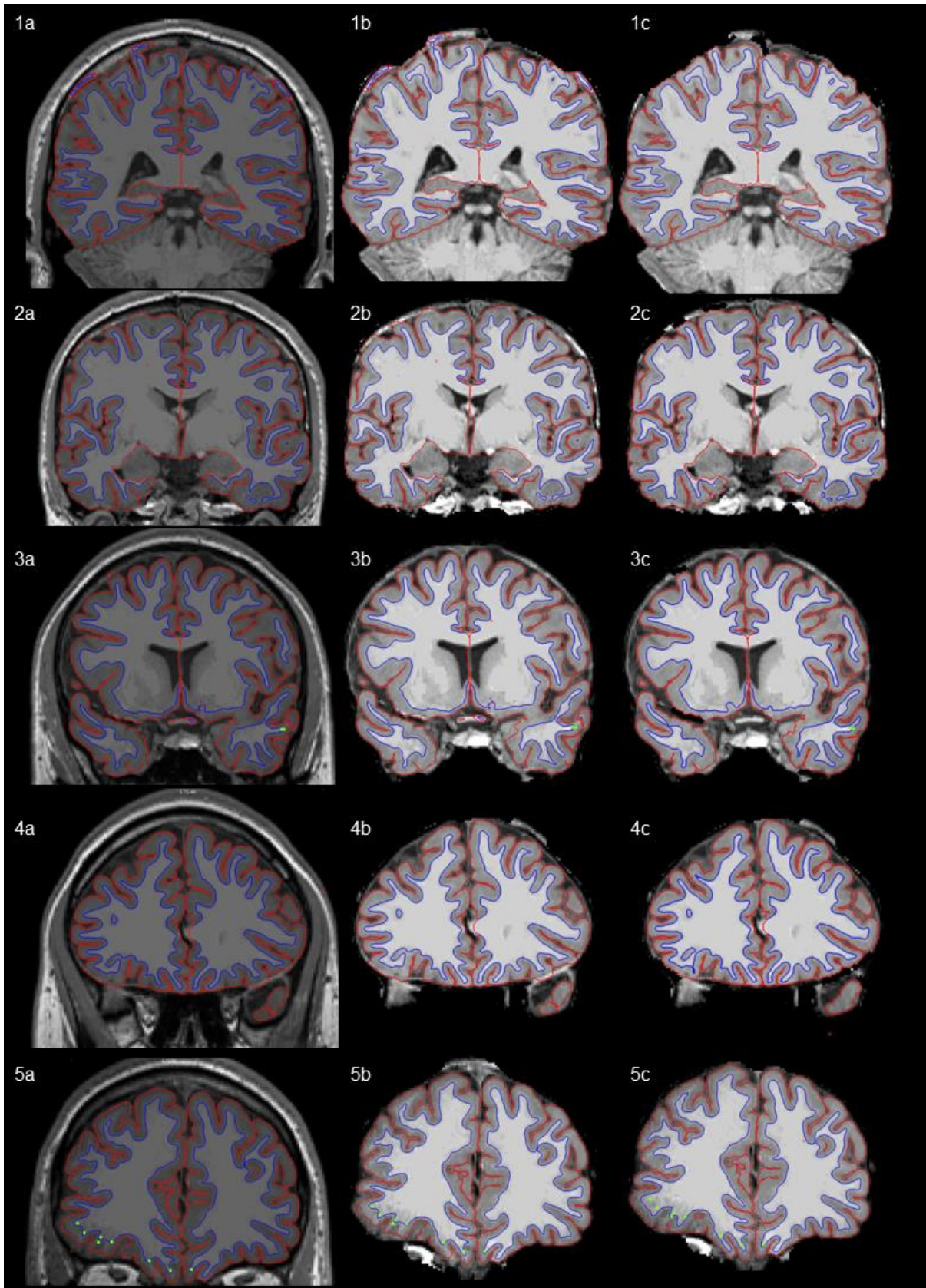


Abbildung 11: manuelle Korrekturen. Übersicht der Oberflächenkorrekturen. (blau) Oberfläche weiße Substanz. (rot) Oberfläche graue Substanz. (grün) Kontrollpunkte. (a) T1-gewichtete Darstellung in koronarer Schnitfführung. (b) brainmask vor Korrekturen. (c) brainmask nach Korrekturen. (1) Erweiterung beider Oberflächen auf extrakortikale Strukturen dorsal. (2) Fehlerhafte Begrenzung der grauen Oberfläche dorsal. (3) Fehlerhafte Begrenzung der grauen Oberfläche dorsal, Kontrolle der weißen Substanz temporal. (4) Fehlerhafte Darstellung der grauen Substanz ventral. (5) Korrektur der weißen Oberfläche ventral durch Kontrollpunkte.

Anhang 3 Analysen SR_vollständig

Die Fragebögen zur Berechnung des SR-Scores wurden zu drei definierten Zeitpunkten erfasst und anschließend gemittelt. Basierend auf der Annahme von Kalisch et al. (2021) bezüglich einer positiven Korrelation zwischen Stressorexposition (LE und DH) und psychischen Problemen und der Hypothese, dass diese Korrelation sowohl bei Probanden, die zu allen drei Zeitpunkten Angaben zu allen Variablen abgegeben haben (SR_vollständig), als auch bei Probanden, die zu jeder Variable mindestens eine Angabe getätigt haben (SR), beobachtet werden kann, wurde die statistische Stärke der vorliegenden Studie durch die Einbeziehung von Probanden mit unvollständigen Daten verbessert (Kalisch et al. 2021). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse anhand der Variablen SR_vollständig sowie deren Vergleich mit der Variablen SR dargestellt.

Die Variable SR_vollständig wurde bei $n = 87$ (44.39 %) Probanden ermittelt. SR_vollständig wurde mit einem Mittelwert von $m = -0.0017$ berechnet, wobei ein breiter Wertebereich von -1.866 bis 3.367 und eine Spannweite von 5.233 vorlag. Im Vergleich dazu wurde SR bei $n = 168$ Probanden berechnet, was einem Anteil von 51.79 % entspricht. Die vollständige deskriptive Statistik beider Variablen findet sich übersichtshalber in Tabelle 6. Die Korrelationsanalyse zwischen SR und SR_vollständig ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang ($r = 0.803$; $p < 0.001$). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen SR_vollständig und den Regionen von Interesse (ROIs) mean_CT, dIPFC, dmPFC, ACC, vIPFC nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen SR und PAS ($r = -0.184$; $p = 0,022$), welche mittels SR_vollständig jedoch nicht reproduziert werden konnte. Außerdem zeigte SR eine signifikante positive Korrelation mit dem Geschlecht ($r = 0.227$; $p = 0.003$), wobei Männer höhere Werte für SR hatten, während SR_vollständig in diesem Zusammenhang keine signifikante Korrelation aufwies.

Bei der Anwendung des linearen gemischten Modells zeigte SR_vollständig im durchschnittlichen Kortex zunächst ein signifikantes Ergebnis ($F = 4.132$, $\beta = 0.014$, $p = 0.044$). Dieses Ergebnis wies jedoch nach der Korrektur für multiples Testen (Benjamini-Hochberg-Korrektur, $BH = 0.01$) keine Signifikanz mehr auf. Im Gegensatz dazu konnte für SR kein signifikantes Ergebnis für das gemischte Modell für mean_CT, dmPFC, ACC, dIPFC oder vIPFC festgestellt werden. Vollständige Ergebnisse der Analysen befinden sich übersichtshalber in Tabelle 7 und Tabelle 8.

In der explorativen Analyse des gemischten linearen Modells zeigte SR_vollständig in den Regionen des Desikan-Killiany Atlas signifikante Ergebnisse im lateralen OFC ($F = 6.477$, $\beta = 0.023$, $p = 0.012$) sowie im rostralen Gyrus frontalis medius ($F = 6.674$, $\beta = 0.02$, $p = 0.011$). Ebenfalls zeigte SR signifikante Ergebnisse im medialen OFC ($F = 3.929$, $\beta = 0.016$, $p = 0.048$) sowie ebenfalls im rostralen Gyrus frontalis medius ($F = 7.334$, $\beta = 0.017$, $p = 0.007$). Die

explorative Analyse der subkortikalen Regionen ergab, dass SR_vollständig in einer Pearson-Korrelation mit dem Volumen der subkortikalen Regionen keine signifikanten Ergebnisse zeigte. Im Gegensatz dazu wies SR in dieser Analyse signifikante Korrelationen auf, im Pallidum ($r = -0.115$, $p = 0.036$) und im Hippocampus ($r = -0.109$, $p = 0.047$). Es ist wichtig anzumerken, dass diese Ergebnisse explorativer Natur sind und weitere Untersuchungen erfordern, um die genauen Mechanismen und Zusammenhänge in diesen spezifischen Regionen des Gehirns besser zu verstehen.

Zusammenfassend konnte über den gesamten Kortex sowie in den Regionen des dlPFC, dmPFC, ACC und vlPFC keine signifikante Korrelation mit SR oder SR_vollständig nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigten sich jedoch in den explorativen Analysen unterschiedliche Muster zwischen SR_vollständig und SR. SR_vollständig wies signifikante Ergebnisse bezüglich des lateralen OFC auf, während SR signifikante Ergebnisse im medialen OFC zeigte. In Bezug auf den rostralen Gyrus frontalis medius zeigten beide Variablen einen signifikanten Einfluss auf die CT. Bezüglich der subkortikalen Regionen wies SR signifikante Ergebnisse im Pallidum und im Hippocampus auf, während diese bei SR_vollständig nicht nachgewiesen werden konnten.

| | SR | SR_vollständig |
|----------------------------|--------|----------------|
| n | 168 | 87 |
| Mittelwert | -0.012 | -0.002 |
| STD | 0.065 | 0.099 |
| Median | -0.153 | -0.139 |
| Varianz | 0.701 | 0.851 |
| Standardabweichung | 0.838 | 0.9225 |
| Minimum | -2.359 | -1.866 |
| Maximum | 2.961 | 3.367 |
| Spannweite | 5.319 | 5.233 |
| Interquartilbereich | 0.990 | 1.396 |
| Schiefe | 0.601 | 0.904 |
| STD der Schiefe | 0.187 | 0.258 |
| Kurtosis | 0.722 | 1.428 |
| STD der Kurtosis | 0.373 | 0.511 |

Tabelle 6: deskriptive Statistik SR und SR_vollständig SR = Stressor-Reaktivität. SR_vollständig = SR, auf vollständige Datensätze beschränkt.

| | Schätzungen fester Parameter | | | | | | | | Tests auf feste Effekte | | |
|-------|------------------------------|----------|-------------|---------|--------|-------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|------|
| | Parameter | Schätzer | Std.-Fehler | df | T | Sig. | 95 % KI Untergrenze | 95 % KI Obergrenze | F | Sig. | BH |
| CT | Konstanter Term | 2.634 | 0.142 | 168.995 | 18.532 | 0.000 | 2.354 | 2.915 | 353.989 | 0.000 | |
| | Hemisphäre | 0.010 | 0.012 | 169.000 | 0.840 | 0.402 | -0.014 | 0.034 | 0.706 | 0.402 | 0.05 |
| | Geschlecht | 0.050 | 0.013 | 169.000 | 3.911 | 0.000 | 0.025 | 0.075 | 15.295 | 0.000 | 0.01 |
| | Alter | -0.002 | 0.007 | 169.000 | -0.241 | 0.810 | -0.016 | 0.013 | 0.058 | 0.810 | 0.05 |
| | SR_vollständig | 0.014 | 0.007 | 169.000 | 2.033 | 0.044 | 0.000 | 0.027 | 4.132 | 0.044 | 0.01 |
| dmPFC | Konstanter Term | 3.560 | 0.336 | 166.286 | 10.606 | 0.000 | 2.897 | 4.223 | 119.180 | 0.000 | |
| | Hemisphäre | 0.072 | 0.029 | 166.580 | 2.480 | 0.014 | 0.015 | 0.130 | 6.150 | 0.014 | 0.02 |
| | Geschlecht | 0.111 | 0.030 | 166.405 | 3.679 | 0.000 | 0.052 | 0.171 | 13.532 | 0.000 | 0.02 |
| | Alter | -0.022 | 0.018 | 166.405 | -1.229 | 0.221 | -0.056 | 0.013 | 1.511 | 0.221 | 0.03 |
| | SR_vollständig | -0.010 | 0.016 | 166.405 | -0.637 | 0.525 | -0.041 | 0.021 | 0.405 | 0.525 | 0.02 |
| ACC | Konstanter Term | 3.549 | 0.308 | 165.941 | 11.523 | 0.000 | 2.942 | 4.158 | 138.161 | 0.000 | |
| | Hemisphäre | 0.063 | 0.027 | 166.266 | 2.359 | 0.019 | 0.010 | 0.116 | 5.566 | 0.019 | 0.03 |
| | Geschlecht | 0.054 | 0.028 | 166.068 | 1.949 | 0.053 | -0.001 | 0.109 | 3.797 | 0.053 | 0.04 |
| | Alter | -0.033 | 0.016 | 166.068 | -2.030 | 0.044 | -0.064 | -0.001 | 4.122 | 0.044 | 0.01 |
| | SR_vollständig | 0.003 | 0.014 | 166.068 | 0.221 | 0.825 | -0.025 | 0.032 | 0.049 | 0.825 | 0.05 |
| dlPFC | Konstanter Term | 2.631 | 0.235 | 168.744 | 11.216 | 0.000 | 2.168 | 3.094 | 133.386 | 0.000 | |
| | Hemisphäre | 0.102 | 0.020 | 168.802 | 5.050 | 0.000 | 0.062 | 0.142 | 25.503 | 0.000 | 0.00 |
| | Geschlecht | 0.035 | 0.021 | 168.788 | 1.644 | 0.102 | -0.007 | 0.076 | 2.704 | 0.102 | 0.05 |
| | Alter | -0.005 | 0.012 | 168.788 | -0.389 | 0.698 | -0.029 | 0.019 | 0.151 | 0.698 | 0.04 |
| | SR_vollständig | 0.005 | 0.011 | 168.788 | 0.439 | 0.661 | -0.017 | 0.027 | 0.193 | 0.661 | 0.03 |
| vlPFC | Konstanter Term | 2.251 | 0.446 | 168.999 | 5.044 | 0.000 | 1.370 | 3.132 | 26.283 | 0.000 | |
| | Hemisphäre | -0.066 | 0.038 | 168.994 | -1.728 | 0.086 | -0.142 | 0.009 | 2.987 | 0.086 | 0.04 |
| | Geschlecht | 0.123 | 0.040 | 168.994 | 3.062 | 0.003 | 0.044 | 0.202 | 9.379 | 0.003 | 0.03 |
| | Alter | 0.041 | 0.023 | 168.994 | 1.769 | 0.079 | -0.005 | 0.087 | 3.129 | 0.079 | 0.02 |
| | SR_vollständig | 0.009 | 0.021 | 168.994 | 0.419 | 0.676 | -0.033 | 0.050 | 0.176 | 0.676 | 0.04 |

Tabelle 7: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: SR_vollständig. SR = Stressor-Reaktivität. SR_vollständig = SR, auf vollständige Datensätze beschränkt. CT = kortikale Dicke (in mm). dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm).

| | Schätzungen fester Parameter | | | | | | | | Tests auf feste Effekte | | |
|-------|------------------------------|----------|-------------|---------|--------|-------|---------------------|--------------------|-------------------------|-------|------|
| | Parameter | Schätzer | Std.-Fehler | df | T | Sig. | 95 % KI Untergrenze | 95 % KI Obergrenze | F | Sig. | BH |
| CT | Konstanter Term | 2,820 | 0,104 | 330,608 | 27,021 | 0,000 | 2,615 | 3,025 | 756,656 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,010 | 0,009 | 330,539 | 1,221 | 0,223 | -0,006 | 0,027 | 1,491 | 0,223 | 0,04 |
| | Geschlecht | 0,050 | 0,009 | 330,522 | 5,657 | 0,000 | 0,033 | 0,068 | 32,007 | 0,000 | 0,01 |
| | Alter | -0,012 | 0,005 | 330,522 | -2,167 | 0,031 | -0,022 | -0,001 | 4,698 | 0,031 | 0,02 |
| | SR | 0,009 | 0,005 | 330,522 | 1,651 | 0,100 | -0,002 | 0,019 | 2,724 | 0,100 | 0,01 |
| dmPFC | Konstanter Term | 3,412 | 0,263 | 330,540 | 12,951 | 0,000 | 2,894 | 3,930 | 178,810 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,074 | 0,022 | 330,628 | 3,417 | 0,001 | 0,031 | 0,116 | 11,674 | 0,001 | 0,03 |
| | Geschlecht | 0,099 | 0,023 | 330,614 | 4,406 | 0,000 | 0,055 | 0,143 | 19,416 | 0,000 | 0,02 |
| | Alter | -0,014 | 0,014 | 330,614 | -1,004 | 0,316 | -0,041 | 0,013 | 1,007 | 0,316 | 0,04 |
| | SR | 0,019 | 0,013 | 330,614 | 1,420 | 0,157 | -0,007 | 0,046 | 2,017 | 0,157 | 0,02 |
| ACC | Konstanter Term | 3,427 | 0,229 | 318,286 | 14,950 | 0,000 | 2,976 | 3,878 | 236,661 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,081 | 0,019 | 318,992 | 4,244 | 0,000 | 0,044 | 0,119 | 18,008 | 0,000 | 0,02 |
| | Geschlecht | 0,070 | 0,020 | 318,565 | 3,586 | 0,000 | 0,032 | 0,109 | 12,856 | 0,000 | 0,04 |
| | Alter | -0,027 | 0,012 | 318,565 | -2,268 | 0,024 | -0,050 | -0,004 | 5,144 | 0,024 | 0,01 |
| | SR | 0,006 | 0,012 | 318,565 | 0,504 | 0,615 | -0,017 | 0,029 | 0,254 | 0,615 | 0,05 |
| dIPFC | Konstanter Term | 2,807 | 0,178 | 330,859 | 15,741 | 0,000 | 2,456 | 3,158 | 264,425 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | 0,089 | 0,015 | 330,904 | 6,123 | 0,000 | 0,061 | 0,118 | 37,494 | 0,000 | 0,01 |
| | Geschlecht | 0,056 | 0,015 | 330,900 | 3,644 | 0,000 | 0,026 | 0,086 | 13,281 | 0,000 | 0,02 |
| | Alter | -0,014 | 0,009 | 330,900 | -1,548 | 0,122 | -0,033 | 0,004 | 2,398 | 0,122 | 0,04 |
| | SR | 0,007 | 0,009 | 330,900 | 0,769 | 0,443 | -0,011 | 0,025 | 0,591 | 0,443 | 0,02 |
| vIPFC | Konstanter Term | 3,195 | 0,355 | 329,480 | 8,999 | 0,000 | 2,496 | 3,893 | 81,328 | 0,000 | |
| | Hemisphäre | -0,073 | 0,029 | 329,363 | -2,504 | 0,013 | -0,130 | -0,016 | 6,269 | 0,013 | 0,05 |
| | Geschlecht | 0,040 | 0,030 | 329,303 | 1,335 | 0,183 | -0,019 | 0,100 | 1,783 | 0,183 | 0,05 |
| | Alter | -0,006 | 0,018 | 329,303 | -0,351 | 0,726 | -0,043 | 0,030 | 0,123 | 0,726 | 0,05 |
| | SR | -0,013 | 0,018 | 329,303 | -0,738 | 0,461 | -0,049 | 0,022 | 0,545 | 0,461 | 0,03 |

Tabelle 8: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: Stressor-Reaktivität. SR = Stressor-Reaktivität. CT = kortikale Dicke (in mm). dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vIPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm).

Anhang 4 Gemischtes lineares Modell LE

| | Schätzungen fester Parameter | | | | | | | | Test auf feste Effekte | | |
|-------|------------------------------|----------|-------------|---------|--------|-------|------------------------|-----------------------|------------------------|------|------|
| | Parameter | Schätzer | Std.-Fehler | df | T | Sig. | 95 % KI Untergrenze | 95 % KI Obergrenze | F | Sig. | BH |
| CT | Konstanter Term | 2,861 | 0,101 | 345,000 | 28,431 | 0,000 | 2,663 | 3,059 | 833,115 | 0,00 | |
| | Hemisphäre | 0,009 | 0,008 | 345,000 | 1,032 | 0,303 | -0,008 | 0,025 | 1,066 | 0,30 | 0,05 |
| | Geschlecht | 0,049 | 0,008 | 345,000 | 5,745 | 0,000 | 0,032 | 0,066 | 33,005 | 0,00 | 0,01 |
| | Alter | -0,013 | 0,005 | 345,000 | -2,433 | 0,015 | -0,023 | -0,002 | 5,918 | 0,02 | 0,01 |
| | LE | -0,002 | 0,001 | 345,000 | -2,118 | 0,035 | -0,004 | 0,000 | 4,487 | 0,03 | 0,01 |
| dmPFC | Konstanter Term | 3,432 | 0,259 | 345,000 | 13,227 | 0,000 | 2,922 | 3,942 | 185,491 | 0,00 | |
| | Hemisphäre | 0,083 | 0,022 | 345,000 | 3,813 | 0,000 | 0,040 | 0,126 | 14,541 | 0,00 | 0,03 |
| | Geschlecht | 0,085 | 0,022 | 345,000 | 3,885 | 0,000 | 0,042 | 0,128 | 15,090 | 0,00 | 0,03 |
| | Alter | -0,014 | 0,014 | 345,000 | -1,020 | 0,308 | -0,040 | 0,013 | 1,041 | 0,31 | 0,04 |
| | LE | -0,001 | 0,003 | 345,000 | -0,537 | 0,591 | -0,007 | 0,004 | 0,289 | 0,59 | 0,04 |
| ACC | Konstanter Term | 3,322 | 0,225 | 345,000 | 14,782 | 0,000 | 2,880 | 3,764 | 230,840 | 0,00 | |
| | Hemisphäre | 0,073 | 0,019 | 345,000 | 3,854 | 0,000 | 0,036 | 0,110 | 14,857 | 0,00 | 0,02 |
| | Geschlecht | 0,077 | 0,019 | 345,000 | 4,084 | 0,000 | 0,040 | 0,115 | 16,677 | 0,00 | 0,02 |
| | Alter | -0,019 | 0,012 | 345,000 | -1,609 | 0,109 | -0,042 | 0,004 | 2,589 | 0,11 | 0,03 |
| | LE | -0,005 | 0,002 | 345,000 | -2,109 | 0,036 | -0,009 | 0,000 | 4,448 | 0,04 | 0,02 |
| dlPFC | Konstanter Term | 2,847 | 0,172 | 345,000 | 16,588 | 0,000 | 2,510 | 3,185 | 290,693 | 0,00 | |
| | Hemisphäre | 0,080 | 0,014 | 345,000 | 5,551 | 0,000 | 0,052 | 0,108 | 30,808 | 0,00 | 0,01 |
| | Geschlecht | 0,049 | 0,014 | 345,000 | 3,370 | 0,001 | 0,020 | 0,077 | 11,358 | 0,00 | 0,04 |
| | Alter | -0,016 | 0,009 | 345,000 | -1,738 | 0,083 | -0,033 | 0,002 | 3,019 | 0,08 | 0,02 |
| | LE | 0,000 | 0,002 | 345,000 | -0,237 | 0,813 | -0,004 | 0,003 | 0,056 | 0,81 | 0,05 |
| vlPFC | Konstanter Term | 3,228 | 0,345 | 345,000 | 9,351 | 0,000 | 2,549 | 3,907 | 88,467 | 0,00 | |
| | Hemisphäre | -0,052 | 0,029 | 345,000 | -1,793 | 0,074 | -0,109 | 0,005 | 3,215 | 0,07 | 0,04 |
| | Geschlecht | 0,057 | 0,029 | 345,000 | 1,944 | 0,053 | -0,001 | 0,114 | 3,778 | 0,05 | 0,05 |
| | Alter | -0,007 | 0,018 | 345,000 | -0,402 | 0,688 | -0,043 | 0,028 | 0,161 | 0,69 | 0,05 |
| | LE | -0,003 | 0,004 | 345,000 | -0,876 | 0,381 | -0,010 | 0,004 | 0,768 | 0,38 | 0,03 |

Tabelle 9: Ergebnisse des gemischten linearen Modells: Life events. CT = kortikale Dicke (in mm). LE = Life events. dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = Anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm).

Anhang 5 Korrelation der kortikalen Dicke vor und nach Bearbeitung

Korrelation der bearbeiteten und unbearbeiteten kortikalen Dicke

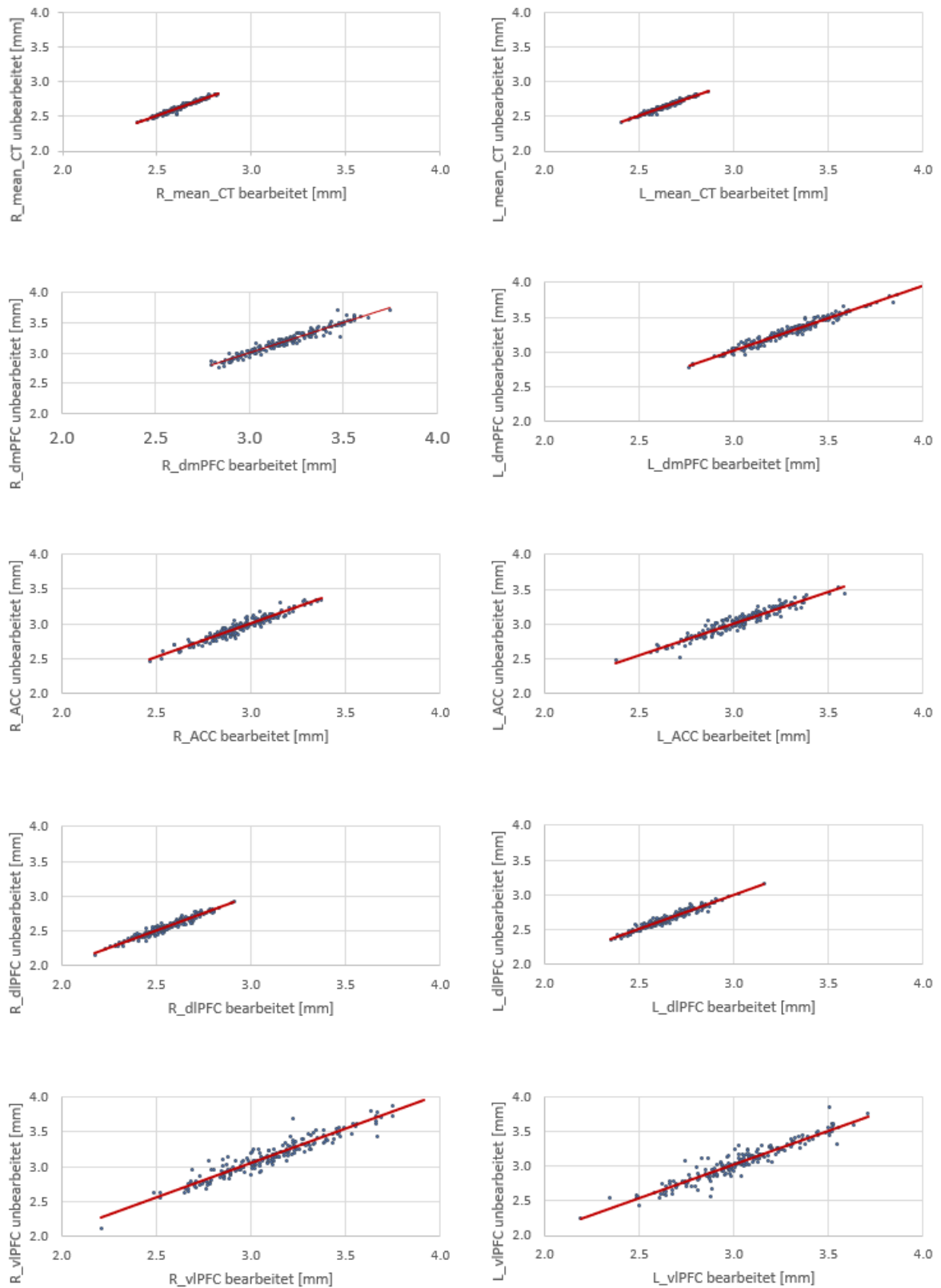


Abbildung 12: Korrelation der bearbeiteten und unbearbeiteten kortikalen Dicken R = rechts. L = links. CT = kortikale Dicke (in mm). dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex (in mm). ACC = anteriorer cingulärer Kortex (in mm). dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex (in mm). vlPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex (in mm).

Anhang 6 Übersicht: Fragebogen zur Lebenserfahrung

- 1 Arbeitsplatzverlust
- 2 Traumatisches Ereignis am Arbeitsplatz
- 3 Heiratspläne
- 4 Hauskauf, -verkauf oder Umzug
- 5 Größere Hausrenovierung
- 6 Begehen eines Diebstahles oder Vandalismus
- 7 Gesetzesverstöße
- 8 Ernsthafte finanzielle Probleme
- 9 Ernsthafte Erkrankung, Unfall oder Krankheitsdiagnose von Ihnen oder einem engen Familienmitglied (Kind, Partner, Eltern, Geschwister, Großeltern)
- 10 Ernsthafte Erkrankung, Unfall oder Krankheitsdiagnose eines engen Freundes
- 11 Tod eines Familienmitgliedes
- 12 Tod eines Freundes
- 13 Tod eines geliebten Haustieres
- 14 Trennung der Eltern
- 15 Überdauernde Streitigkeiten zwischen Familienmitgliedern
- 16 Trennung von Freund/ Freundin/ Partner/ Ehepartner
- 17 Ernsthafte Streitigkeiten mit Freund/ Freundin/ Partner/ Ehepartner
- 18 Ernsthafte Probleme in Freundschaften
- 19 Schulanfang eines Kindes
- 20 Intensive Betreuung einer alten oder kranken Person
- 21 Schwangerschaftsabbruch bei Ihnen oder Ihrer Partnerin
- 22 Ernsthafte körperliche Erkrankung, unfähig zu arbeiten oder zu alltäglichen Aktivitäten
- 23 Verletzung, unfähig zu arbeiten oder zu alltäglichen Aktivitäten
- 24 Schwangerschaftskomplikationen oder Fehlgeburt von Ihnen oder Ihrer Partnerin
- 25 Opfer von körperlichem Missbrauch oder eines Raubüberfalls
- 26 Opfer von sexuellem Missbrauch
- 27 Irgendwelche anderen belastenden Ereignisse (Prüfungen, Autounfall, Hausbrand, Erdbeben, militärische Kampfhandlungen)

Anhang 7 Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen. Ihnen möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Raffael Kalisch, der die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht hat. Ebenso möchte ich mich bei meinem Zweitgutachter bedanken. Vielen Dank für Ihr Interesse und Engagement.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Lara Puhlmann. Ihre ständige Erreichbarkeit als Ansprechpartnerin und die Zusammenarbeit waren entscheidend für den Verlauf dieser Arbeit. Ohne ihre Hilfe, ihre Ideen und vor allem die großzügig investierte Zeit wäre diese Dissertation in dieser Form nicht zustande gekommen. Für ihre Betreuung und das inspirierende Mentoring bin ich dankbar.

Ein weiterer herzlicher Dank geht an das Team des Neuroimaging Center Mainz. Die Zusammenarbeit war für mich nicht nur äußerst lehrreich, sondern auch inspirierend. Die fachliche Kompetenz und die unterstützende Atmosphäre haben entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Vielen Dank für die wertvolle Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich meiner Schwester, meiner Mutter und meiner Großmutter aussprechen. Sie haben mich nicht nur während meines gesamten Studiums begleitet, sondern standen mir auch während meiner Arbeit mit Rat, Tat und einem offenen Ohr zur Seite. Ohne ihre Unterstützung wäre mein Studium und die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden, Kommilitonen und den weiteren Doktoranden, die nicht nur wissenschaftliche, sondern auch emotionale Stützen während meiner Arbeit waren. Ihre Worte, Unterstützung, die konstruktiven Diskussionen und ihr fachlicher Rat haben mein Projekt erleichtert. Sie zeigten Verständnis und trugen mit ihrer positiven Energie dazu bei, dass ich motiviert und fokussiert blieb aber dennoch ausreichend Ablenkung fand. Vielen Dank für die Unterstützung zu jeder Tages- und Nachtzeit.