

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kortisol-Reaktivität bei Personen mit sozialer Phobie
vor und nach einer Online-Gruppentherapie

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

Vorgelegt von

Pia Morgenthal
aus Eschwege

Mainz, 2025

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

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Katja Petrowski

2. Gutachter: Prof. Dr. Melanie Jagla-Franke

Tag der Promotion: 14. April 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-SA-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Soziale Phobie	3
2.1.1 Epidemiologie, Komorbiditäten und Beeinträchtigung.....	4
2.1.2 Diagnosekriterien (ICD-11, DSM-5).....	7
2.1.3 Ätiologie und Verlauf	7
2.1.4 Diagnostik	12
2.1.5 Therapie.....	14
2.1.5.1 Online-Therapie.....	17
2.1.5.2 Therapie-Outcome und physiologische Parameter	18
2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem.....	19
2.2.1 Physiologischer Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	20
2.2.2 Wirkung von Kortisol	22
2.2.3 Habituation	25
2.2.4 Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei chronischem Stress	26
2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Regulation bei Sozialer Phobie 28	
2.4 Ableitung der Fragestellung	31
2.4.1 Hypothese 1: Unterschiede in der Kortisolreaktivität zwischen Personen mit sozialer Phobie und Gesunden.....	32
2.4.2 Hypothese 2: Veränderung der Kortisolreaktivität nach einer Online-Gruppentherapie bei Personen mit sozialer Phobie	33
3 Methoden	33
3.1 Stichprobenbeschreibung	34

3.2	Test- und Messinstrumente.....	37
3.2.1	TSST.....	37
3.2.2	Fragebögen.....	38
3.2.3	Serumkortisol.....	40
3.2.4	HRV.....	41
3.3	Design.....	41
3.3.1	Rekrutierung.....	42
3.3.2	Ablauf.....	42
3.3.3	Blutentnahmen und Aufbereitung.....	44
3.4	Statistische Analyse.....	45
4	Ergebnisse.....	46
4.1	Vergleich des Baseline-Kortisols der Experimental- und Kontrollgruppe.....	46
4.2	Vergleich der Kortisolreaktivität der Experimental- und Kontrollgruppe.....	46
4.3	Vergleich der Kortisolreaktivität der Experimentalgruppe vor und nach der Online-Gruppentherapie.....	49
5	Diskussion.....	51
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
5.2	Kortisolreaktivität bei sozialer Phobie gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe.....	52
5.3	Kortisolreaktivität bei sozialer Phobie nach einer Online-Gruppentherapie.....	53
5.4	Klinische Implikationen.....	54
5.5	Limitationen.....	55
5.6	Ausblick.....	56
6	Zusammenfassung.....	57
6.1	Ergebnisse und Interpretation.....	57
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Anhang.....	70
9	Danksagung.....	71
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Akzeptanz- und Commitment-Therapie
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon / AVP / Arginin-Vasopressin
ANOVA	Varianzanalyse, engl. Analysis of Variance
AUCg	Area Under the Curve with respect to ground
BDI-II	Beck Depression Inventar II
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	circa
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DIPS	Diagnostische Interview für psychische Störungen
df	Freiheitsgrad
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure, engl. deoxyribonucleic acid
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition
F	F-Wert
FNE-K	Kurzskala Furcht vor negativer Evaluation
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, engl. hypothalamic–pituitary–adrenal axis
ICD-11	International Classification of Diseases, 11. Revision
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
l	Liter
LSAS	Liebowitz Social Phobia Scale
M	Mittelwert

MAO	Monoaminoxidase
MBCT	Mindfulness-Based Cognitive Therapy
MBSR	Mindfulness-Based Stress Reduction
min	Minuten
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
n	Stichprobengröße
N	Gesamtstichprobengröße
NaCl	Natriumchlorid
NNR	Nebennierenrinde
nmol	Nanomol
%	Prozent
p	p-Wert
PASA	Primary Appraisal Secondary Appraisal
POMC-Zellen	Proopiomelanokortin-positive-Zellen
PVN	Nucleus paraventricularis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie, engl. randomized controlled trial
SCL-90-R	Symptomcheckliste 90, revidiert
SD	Standardabweichung
SIAS	Social Interaction Anxiety Scale
SKID-I	Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-Achse I
SPAI	Social Phobia and Anxiety Inventory
SPIN	Social Phobia Inventory
SPS	Social Phobia Scale
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
t	T-Wert
VAS	Visuelle Analogoskala
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	20
Abb. 2: Ablauf der Labortage	44
Abb. 3: Plasma-Kortisol Experimental- vs. Kontrollgruppe	48
Abb. 4: Plasma-Kortisol Experimentalgruppe vor vs. nach Therapie.....	50

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stichprobenbeschreibung der Experimental- und Kontrollgruppe	36
Tab. 2: Baseline-Kortisol von Experimental- und Kontrollgruppe	46
Tab. 3: Kortisol zu Messzeitpunkt t-15 bis t+105 von Experimental- und Kontrollgruppe	47
Tab.4: ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Zeit und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe.....	47
Tab. 5: AUCg Kortisol Experimental- und Kontrollgruppe	48
Tab. 6: Kortisol der Experimentalgruppe zu Messzeitpunkt t-15 bis t+105 vor und nach der Therapie	49
Tab. 7: ANOVA für die Experimentalgruppe mit dem Innersubjektfaktor Testtag und dem Innersubjektfaktor Zeit	50
Tab. 8: AUCg Kortisol Experimentalgruppe vor und nach Therapie	50

1 Einleitung

Die soziale Phobie ist nicht nur eine häufige und weit verbreitete psychische Störung mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 16 % (Fehm et al. 2005), sondern auch eine Erkrankung, die die Betroffenen in vielen Lebensbereichen einschränkt und oft chronisch über viele Jahre verläuft. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die vermehrten Komorbiditäten, vor allem Angststörungen, affektive Störungen und Substanzmissbrauch, welche Diagnostik und Therapie erschweren können (Faravelli et al. 2000). Ein zentrales Merkmal der sozialen Angststörung ist eine ausgeprägte, übermäßige Angst besonders in Situationen, in denen die betroffene Person im Fokus der Aufmerksamkeit stehen (Weltgesundheitsorganisation 2019b). Dabei können körperliche Symptome wie Erröten, Zittern und Schwitzen auftreten und die Angst wegen dieser negativ bewertet zu werden, was in der Vermeidung entsprechender Situationen mündet. Die Ursachen der Erkrankung sind vielfältig. Sowohl psychische, biologische als auch soziale Faktoren haben einen Anteil an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Störung (Fehm und Knappe 2011), wobei Konditionierungsprozesse und das kognitive Modell der sozialen Phobie von Clark und Wells (1995) hervorzuheben sind. Bei letzterem handelt es sich um eine Theorie mit detaillierten Erklärungen zu Ursachen und Fortbestehen der Erkrankung wie dysfunktionale Gedanken, eine hohe Selbsterwartung, das Phänomen der Aufmerksamkeitsverlagerung (Leigh und Clark 2018), das „post-event-processing“ (Fehm et al. 2008), Vermeidungs- und Sicherheitsverhalten (Hofmann 2007). Die Identifizierung dieser Muster hat einen großen Einfluss auf die Therapie, wobei die Kognitive Verhaltenstherapie als Mittel der Wahl gilt (Bandelow et al. 2015), welche wie auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie im Online-Format abgehalten werden kann (Andersson et al. 2014).

Ein besonderes Augenmerk liegt in dieser Arbeit auf dem Einfluss der sozialen Phobie auf die physiologische Stressantwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Kortisol dient als Marker des komplexen Regelkreises, dessen Steuerung dem Hypothalamus und der Adenohypophyse im zentralen Nervensystem (ZNS) unterliegt (Tsigos et al. 2020) und erfüllt als Hormon vielfältige Aufgaben im Organismus. Dazu gehören beispielsweise der Energiestoffwechsel, Einflüsse auf die Blutgerinnung, das Immunsystem, die Schilddrüse, den Knochenstoffwechsel und die Sexualfunktion (Tsigos et al. 2020, Chrousos 2009). Zahlreiche Faktoren wie z. B. chronischer Stress können auf den komplexen Regelkreis einwirken und dabei zu adaptiven Prozessen führen (McEwen 1998). Die Studienlage zur sozialen Phobie in diesem Zusammenhang ist bislang inkonsistent und reicht von einer gesteigerten Antwort der HPA-Achse gemessen in der Kortisolreaktivität (z. B.: Roelofs et al. 2009, Furlan et al. 2001), über keine veränderte Antwort (z. B.: Klumbies et al. 2014) bis zu einer verminderten Responsivität (z. B.: Petrowski et al. 2021).

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie unter der Leitung von Prof. Dr. Petrowski und Dr. Schmalbach untersucht unter anderem die Kortisolreaktivität bei Personen mit sozialer Phobie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe vor und nach einer Therapie. Zu diesem Zweck wird an zwei aufeinanderfolgenden Tag bei den Probanden der Trier Sozialer Stresstest (TSST; Kirschbaum et al. 1993) durchgeführt und dabei Serumblutproben zur Messung der Kortisolreaktivität abgenommen. Dies wird nach einer dreimonatigen Online-Gruppentherapie, welche auf Grundlage der Kognitiven Verhaltenstherapie erfolgt, nochmals wiederholt. Ziel dieser Arbeit ist es zu analysieren, ob ein Unterschied in der Kortisolreaktivität zwischen Personen mit sozialer Phobie und der gesunden Kontrollgruppe vorliegt, und ob die Therapie einen Einfluss auf die Dysregulation der HPA-Achse hat.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Es sind jedoch stets alle Geschlechter gleichermaßen gemeint. Die gewählte Formulierung soll keinesfalls als Benachteiligung oder Ausschluss verstanden werden, sondern dient der sprachlichen Vereinfachung. Ausdrücklich zu betonen ist, dass alle Menschen unabhängig von ihrem Geschlecht angesprochen und berücksichtigt werden.

2 Theoretischer Hintergrund

Die soziale Phobie ist eine weitverbreitete psychische Störung, die durch eine ausgeprägte und anhaltende Angst vor sozialen oder leistungsbezogenen Situationen gekennzeichnet ist (Fehm et al. 2005, Stangier et al. 2006b). Betroffene fürchten oft, von anderen negativ bewertet oder bloßgestellt zu werden, was zu einem erheblichen Leidensdruck und funktionellen Beeinträchtigungen im Alltag führt. Während die kognitiv-verhaltenstherapeutischen Modelle der sozialen Phobie das Zusammenspiel von dysfunktionalen Denkmustern, Verhaltensweisen und physiologischen Reaktionen betonen (Clark und Wells 1995), gewinnt in den letzten Jahren die neurobiologische Perspektive zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) rückt dabei in den Fokus der Forschung (Beaton et al. 2006, Roelofs et al. 2009, Klumbies et al. 2014, Petrowski et al. 2021).

Die HPA-Achse ist ein zentrales neuroendokrines System, das auf Stress reagiert und eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Kortisol, dem primären Stresshormon, spielt (Tsigos und Chrousos 1994). Eine dysregulierte HPA-Achse wird häufig mit verschiedenen psychischen Störungen in Verbindung gebracht, darunter Angststörungen wie die soziale Phobie (Chrousos 2009). Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Dysregulation der HPA-Achse oder eine abnorme Kortisol-Ausschüttung mit einer erhöhten Anfälligkeit für

die Entwicklung und Aufrechterhaltung für die soziale Phobie verbunden sein könnten (Van West et al. 2008, Roelofs et al. 2009, Holsboer und Ising 2010). Im Folgenden wird die Beziehung zwischen sozialer Phobie und der HPA-Achse detailliert untersucht, im speziellen der Reaktivität der Kortisolantwort auf einen akuten Stressor.

2.1 Soziale Phobie

Die Soziale Phobie ist sowohl in der Forschung als auch in der Therapie in den letzten Jahren mehr in den Fokus gerückt (Stangier und Fydrich 2002). Sie ist ein überaus verbreitetes Phänomen, aber noch immer schwierig in der Behandlung. Die Erscheinungsformen sind äußerst vielfältig und nicht immer leicht zu erkennen. Charakteristisch für die soziale Phobie ist die Überzeugung oder Erwartung in sozialen Situationen durch bestimmtes Verhalten oder sichtbare Angstreaktionen wie Erröten oder Zittern aufzufallen und dadurch negative Bewertung oder Ablehnung durch andere zu erfahren (Margraf und Schneider 2009: 46). Diese Erwartungen führen zu einer intensiven Angst, Scham, körperlicher Anspannung und der Vermeidung der entsprechenden Situationen. Dabei kann es sich um Leistungssituationen (z. B. Präsentationen) handeln, in denen das Handeln der Personen von anderen beobachtet und bewertet werden könnte, oder Interaktionssituationen (z. B. Unterhaltungen), in denen man in wechselseitiger Beziehung mit einer anderen Person steht. Die Bandbreite reicht von den umschriebenen Befürchtungen in spezifischen Situationen bis hin zu generalisierten sozialen Ängsten in einer Vielzahl von sozialen Situationen und Beziehungen (Stangier et al. 2006b). Aufgrund dieser Ängste leiden die Betroffenen oft an erheblichen Einschränkungen in den meisten ihrer Lebensbereiche wie Schule, Ausbildung, Beruf, Sozialkontakte, Partnerschaften und Freizeit. Diese Beeinträchtigungen der Lebensqualität sind häufiger ein Grund für die Betroffenen eine Behandlung aufzusuchen als ihre sozialen Ängste an sich (Wittchen und Beloch 1996). Eine Schwierigkeit für Diagnostik und Therapie stellen die häufigen Komorbiditäten dar, welche das Störungsbild der sozialen Phobie überlagern können (Faravelli et al. 2000).

Im Vordergrund der Störung stehen negative Kognitionen, welche sich vor allem um Versagen, Blamage, Peinlichkeit oder die negative Bewertung durch Andere drehen (Stangier et al. 2006b) und in Furcht in spezifischen Situationen, generalisierter sozialer Angst und intensivem Schamgefühl münden können. Außerdem haben Personen mit sozialer Phobie oft ein geringeren Selbstwert und sind bezüglich ihres eigenen sozialen Handelns perfektionistisch, weshalb sie ihre Fertigkeiten verzerrt wahrnehmen und empfindlicher auf Kritik oder Ablehnung reagieren. Aus der Angst resultieren körperliche Symptome wie Zittern, Schwitzen und Erröten bis hin zu Merkmalen einer Panikattacke, welche besonders intensiv von den

Betroffenen wahrgenommen werden. Sie befürchten, dass die körperlichen Reaktionen vom Gegenüber bemerkt und als peinlich bewertet werden könnten. All diese Symptome führen zu sozial unsicheren und ungeschickten Verhaltensweisen oder in Vermeidungs- und Sicherheitsverhalten, die wesentlich zur Aufrechterhaltung der Störung beitragen (Clark und Wells 1995).

Die soziale Phobie ist eine Angststörung, bei der Betroffene eine ausgeprägte Furcht vor sozialen Situationen haben, da sie befürchten, negativ bewertet oder als peinlich wahrgenommen zu werden. Dabei sind die grundlegenden Merkmale des Erkrankungsbildes dysfunktionale Gedanken, körperliche Symptome und spezifische Verhaltensweisen.

2.1.1 Epidemiologie, Komorbiditäten und Beeinträchtigung

Bei der sozialen Phobie handelt es sich um eine der häufigsten Angsterkrankungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 4 bis 16 % (Fehm et al. 2005). In einer großen epidemiologischen Studie in den USA, der National Comorbidity Survey (NCS), mit über 8,000 Teilnehmenden ergab sich eine Lebenszeitprävalenz von 13.3 % und eine Jahresprävalenzrate von 7.9 % (Magee et al. 1996). Im asiatischen Raum scheint die soziale Phobie etwas seltener vorzukommen als im westlichen Raum und in skandinavischen Ländern häufiger als in südeuropäischen Ländern wie Italien und Spanien (Furmark et al. 2002). In Deutschland durchgeführte Studien führten zu etwas geringeren Prävalenzen als in den USA oder Skandinavien (Wittchen et al. 1999, Wittchen et al. 2000, Lieb und Müller 2002). Bei einer in Deutschland, dem Vereinigten Königreich, Spanien, Italien und Portugal gemeinsam organisierten repräsentativen Querschnittstudie mit insgesamt 18,980 Teilnehmenden ergab sich eine Prävalenz für die soziale Phobie von 4.4 % (Ohayon und Schatzberg 2010). Die Häufigkeiten scheinen in den letzten Jahren anzusteigen, insbesondere die der generalisierten sozialen Phobie (Heimberg et al. 2000). Typischerweise beginnt die Erkrankung im frühen bis späten Jugendalter zwischen zwölf und 20 Jahren, ein Beginn nach dem 25. Lebensjahr ist eher selten (Wittchen et al. 1999). Es handelt sich um eine chronische Erkrankung mit einer durchschnittlichen Dauer von zehn oder mehr Jahren und einem konstanten und phasenhaften Verlauf. Frauen haben ein deutlich höheres Risiko an sozialer Phobie zu erkranken (odds ratio von 1.5 bis 2.2; Fehm et al. 2005, Ohayon und Schatzberg 2010). Eine wichtige Rolle dabei spielen Geschlechterrollen und die entsprechenden sozialen Erwartungen. Weitere sozialdemografische Faktoren, bei denen allerdings nicht klar ist, ob sie Ursache oder Folge sind, sind ein geringer finanzieller oder sozialer Status, ledig oder single sein, Arbeitslosigkeit und geringer Bildungsstatus.

Aufgrund der Heterogenität der Symptome, Ursachen und Verläufe lässt sich die soziale Phobie hinsichtlich der Subtypen in den generalisierten, nicht-generalisierten und „performance-only“ Typ unterscheiden (Burstein et al. 2011). Bei letzterem, welcher der seltenste ist, zeigen die Betroffenen nur Symptome in spezifischen Situationen wie dem Sprechen vor anderen. In der NCS konnte bei dem weitaus größten Anteil der Betroffenen ein generalisierter Subtyp festgestellt werden (Magee et al. 1996). Erwachsene mit dem generalisierten Typ erkranken früher, haben mehr Einschränkungen, eine höhere Symptomschwere und einen höheren Anteil an Komorbiditäten als Erwachsene mit dem nicht-generalisierten Typ. In seiner Kontinuitätshypothese beschreibt Reich (2000) den fließenden Übergang der nicht-generalisierten sozialen Phobie, über die generalisierte Form bis hin zur vermeidend-selbstunsicheren Persönlichkeitsstörung. Aufgrund einer hohen Überschneidung in den Hauptdiagnosekriterien (nach DSM-III und DSM-IV) hinsichtlich des frühen Beginns, chronischen Verlaufs, hohen Komorbiditäten und starken Funktionsbeeinträchtigungen leitete er die Hypothese ab, dass es sich bei den Diagnosen nur um unterschiedlich quantitative Ausprägungen des gleichen Krankheitsbildes handelt (Reich 2000). Trotzdem ist es in der Praxis hinsichtlich der Therapieplanung sinnvoll die vermeiden-selbstunsicher Persönlichkeitsstörung gesondert als zusätzliche Diagnose zu berücksichtigen.

Komorbiditäten bei sozialer Phobie sind sehr häufig, die Lebenszeitkomorbidität liegt bei bis zu 90 % (Faravelli et al. 2000). Komorbiditäten sind also eher die Regel statt Ausnahme. Es gibt Hinweise auf sowohl zeitliche, als auch kausale Zusammenhänge vergleichbar mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Stein et al. 2001). Die häufigsten sind depressive Störungen, andere Angststörungen und Substanzmissbrauch (Fehm et al. 2005). In der NCS-Studie lagen bei 81 % der Menschen mit sozialer Phobie Komorbiditäten vor, angeführt von den Angststörungen, vor Allem spezifische Phobien, Agoraphobie und Posttraumatische Belastungsstörungen (Magee et al. 1996). Darauf folgten die affektiven Störungen, insbesondere Major Depression (19.5 %; Ohayon und Schatzberg 2010), und der Substanzmissbrauch. In vielen Fällen hat sich gezeigt, dass eine soziale Phobie einer affektiven Störung oder Angststörungen vorausgeht oder eine bestehende Depression noch weiter verstärken kann (Zimmerman et al. 2002). Ohayon und Schatzberg (2010) sprechen von einem 5,74-fach erhöhten Risiko innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten der sozialen Phobie an einer Major Depression zu erkranken. Substanzprobleme, welche sich nach der sozialen Phobie entwickeln, können im Kontext der Schwierigkeiten im beruflichen und sozialen Umfeld als Selbstmedikation interpretiert werden (Fehm und Knappe 2011). Auch Essstörungen wie Anorexia nervosa oder Bulimie treten als komorbide Störungen auf, wobei hier ebenfalls die soziale Phobie in den meisten Fällen der Essstörung vorausgeht (Godart et al. 2000). Nur die spezifischen Phobien scheinen sich mehrheitlich vor der sozialen Phobie zu entwickeln (Merikangas und Angst 1995). Die soziale Phobie ist somit ein verbreiteter

Risikofaktor für die Entwicklung weiterer psychischer Störungen wie Depressionen und Suchterkrankungen. Bei der Diagnostik besteht die Schwierigkeit, die Ursachen der Beeinträchtigungen der Sozialen Phobie oder den Komorbiditäten zuzuordnen, was wiederum Relevanz für die nachfolgende Therapie hat.

Die soziale Phobie kann eine extrem beeinträchtigende Erkrankung sein (Fehm et al. 2005). Davon sind sowohl die subjektive Lebensqualität als auch alle wichtigen psychosozialen Funktionsbereiche betroffen, wie Arbeit und Beruf, Familienleben und enge Beziehungen (Wittchen et al. 1999). Personen mit sozialer Phobie haben oft einen geringen sozioökonomischen Status mit niedrigem Bildungsstand, geringem Einkommen, hoher Arbeitslosigkeit, einer schlechten finanziellen Situation und niedrigen sozialen Schichtzugehörigkeit (Magee et al. 1996, Weiller et al. 1996). Außerdem arbeiten Betroffene häufiger in Positionen unterhalb ihrer Qualifikation (Bruch et al. 2003) und verursachen hohe ökonomische Kosten durch Arbeitsausfälle, geringe Produktivität und Unterqualifizierung (Lipsitz und Schneier 2000, Wittchen und Jacobi 2004). Im Bundesgesundheitsurvey 1998 (BSG98) wurde Stand 2004 ein prozentualer Anteil von Personen mit sozialer Phobie mit mindestens einem Ausfalltag pro Monat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bei Männern mit 46.2 % und Frauen 28.2 % ermittelt (Wittchen und Jacobi 2004). Betroffene sind seltener verheiratet oder leben in einer Partnerschaft, dafür häufiger im Haushalt der Eltern (Magee et al. 1996). Zusätzlich haben sie weniger freundschaftliche und familiäre Beziehungen, ein eingeschränktes soziales Netzwerk und beteiligen sich weniger in Vereinen oder Ähnlichem, was zu einer vermehrten sozialen Isolation führt (Schneier et al. 1992). Die psychische Gesundheit ist deutlich eingeschränkt: Insbesondere beim generalisierten Typ leiden die Betroffenen unter Hoffnungslosigkeit, Sorgen und Anhedonie (Olfson et al. 2000). Durch die häufigen Komorbiditäten kann es im Verlauf zu einer weiteren Verschlechterung der sozialen Dysfunktionen und Beeinträchtigungen kommen (Fehm und Knappe 2011). Außerdem wurde in verschiedenen Studien von einem erhöhtem Suizidrisiko im Zusammenhang mit Sozialer Phobie berichtet (Katzelnick und Greist 2001), vor Allem auch in Verbindung mit komorbiden depressiven Störungen (Lépine und Lellouch 1995).

Die soziale Phobie ist somit nicht nur eine häufige, sondern auch eine stark beeinträchtigende Erkrankung, die weitreichende negative Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen hat. Besonders problematisch ist die hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen und das damit einhergehende Risiko einer Verschlechterung der psychischen Gesundheit. Eine frühzeitige Diagnose und gezielte Therapie sind daher entscheidend, um den Verlauf positiv zu beeinflussen und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

2.1.2 Diagnosekriterien (ICD-11, DSM-5)

Die Diagnosekriterien für die Soziale Phobie sind sowohl im ICD-11 (International Classification of Diseases, 11. Revision), als auch im DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition) beschrieben.

Im ICD-11 ist die soziale Angststörung unter dem Code 6B04 definiert. Im ICD-10 ist sie noch unter F40.1 zu finden. Im Folgenden werden die Kriterien des ICD-11 genannt (Weltgesundheitsorganisation 2019b).

Die soziale Angststörung ist bestimmt durch eine ausgeprägte und übermäßige Angst, welche anhaltend in einer oder mehreren sozialen Situationen auftritt, wobei die Person im Zentrum der Aufmerksamkeit steht oder von anderen beurteilt werden könnte. Diese sind beispielsweise soziale Interaktionen (z. B. Unterhaltungen), Handlungen, bei denen man sich beobachtet fühlt (z. B. Essen und Trinken in der Öffentlichkeit) oder Auftritte vor anderen (z. B. Präsentationen halten, Vorstellungsgespräche führen). Die betroffene Person fürchtet, sich so zu verhalten oder Angstsymptome (wie Erröten, Zittern, Schwitzen) zu zeigen, was von anderen negativ bewertet werden könnte. Dementsprechend werden solche sozialen Situationen konsequent vermieden oder nur unter intensiver Furcht ertragen. Die Angst oder Vermeidung ist in der Situation unverhältnismäßig zur tatsächlichen Bedrohung (unter Berücksichtigung soziokultureller Normen). Die Symptome persistieren mindestens über mehrere Monate und führen zu erheblichem Stress oder Beeinträchtigungen in persönlichen, familiären, schulischen, beruflichen oder anderen Funktionsbereichen.

Die DSM-5 Kriterien für die Diagnose entsprechen überwiegend den Kriterien des ICD-11 (Falkai et al. 2020). Im DSM-5 wird darüber hinaus als Zeitkriterium von einer über sechs Monate oder länger anhaltenden Angst in sozialen Situationen gesprochen. Die gleichen sozialen Situationen lösen fast immer Angst oder Furcht aus und werden aktiv vermieden oder nur unter intensiver Angst ertragen. Die Furcht, Angst oder die Vermeidung verursachen erhebliches Leiden oder Beeinträchtigungen. Die Symptome dürfen allerdings nicht auf die Effekte einer Substanz (Drogen oder Medikamente) oder eine andere Erkrankung zurückzuführen sein, um die Diagnose stellen zu können.

2.1.3 Ätiologie und Verlauf

Wie auch bei vielen anderen psychischen Erkrankungen (insbesondere Angststörungen) wird für die soziale Phobie ein vielschichtiges Bedingungsgefüge angenommen, welches dem Vulnerabilitäts-Risiko/Stress-Modell entspricht (Fehm und Knappe 2011, Stangier et al. 2006b). Darin sind psychologische, biologische und soziale Einflüsse auf die Entstehung, Auslösung und Aufrechterhaltung zusammengefasst.

In einigen Studien konnte eine familiäre Häufung festgestellt werden. Zwillingsstudien ergaben eine Erbllichkeit von 30 % bis 50 % für soziale Ängste (Kendler et al. 1999). Lieb et. al (2000) zeigten in familiären Aggregationsstudien, dass Kinder sozialphobischer Mütter ein erhöhtes Risiko haben selbst zu erkranken, wobei auch Effekte für den Erziehungsstil (hier: Überfürsorglichkeit und Vernachlässigung) nachgewiesen werden konnten. Allerdings wurde auch eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit bei elterlichen Depressionen beschrieben. Der familiären Assoziation liegt vermutlich eher das Vorliegen einer elterlichen psychischen Störung an sich zu Grunde (Fehm et al. 2005). In Tier- und Humanexperimenten konnten Erkenntnisse über die neuronalen Mechanismen bei Phobien und Angststörungen gesammelt werden. Neuroanatomisch scheinen der mediale Temporallappen mit Hippocampus und die Amygdala eine gewisse Rolle zu spielen (LeDoux 1995, Charney und Deutch 1996). Der Hippocampus ist Grundlage für die Konditionierung. Die Amygdala vermittelt durch direkte Weiterleitung eine Furchtreaktion und über Verbindungen zum Kortex bewusste Bewertungsprozesse. Bei Personen mit sozialer Phobie zeigte sich während einer freien Rede vor Publikum in der Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie eine stärkere Aktivierung der Amygdala und des Hippocampus (Tillfors et al. 2001). Mit medikamentösen und psychotherapeutischen Interventionen konnten Furmark et al. (2002) diese Überaktivität in Amygdala, Hippocampus und benachbarten kortikalen Regionen vermindern. Möglicherweise könnte also eine Ursache der sozialen Phobie eine verringerte Erregungsschwelle der neuronalen Schaltkreise, besonders des limbischen Systems mit Amygdala und Hippocampus, in sozialen Situationen sein (Herman et al. 2003). Auch das endokrine System scheint eine Rolle bei der sozialen Phobie über das serotonerge und dopaminerge System zu spielen (Hermann 2002, Van Ameringen et al. 2000). Es wird eine Hypersensitivität des Neurotransmittersystems, vorrangig der postsynaptischen Rezeptoren, angenommen.

Unter den Temperamentsfaktoren wurde die Disposition zur Verhaltenshemmung bei Kindern („behavioral inhibition“) als Risikofaktor für die Entstehung einer sozialen Phobie identifiziert (Biederman et al. 2001). Unter Behavioral Inhibition versteht man die Verhaltenstendenz eines Kindes, neuen Situationen anfangs mit Zurückhaltung, Hemmung und Scheue zu begegnen inklusive einer gleichzeitig hohen autonomen Aktivierung (Kagan et al. 1984). Im Kleinkindalter zeigt sich dies durch vermehrtes Weinen und Reizbarkeit, im Alter von zwei bis fünf Jahren mit Schüchternheit und Furchtsamkeit und im Grundschulalter mit Rückzugsverhalten und Vorsicht. Wie bereits erwähnt spielt auch der Erziehungsstil, hier insbesondere die Kombination aus Überbehütung und Zurückweisung, als Risikofaktor eine wichtige Rolle (Hudson und Rapee 2000). Des Weiteren sind einige Umwelt- und Entwicklungsfaktoren beschrieben, welche die Entstehung einer sozialen Phobie mit verursachen können. Hudson und Rapee (2000) nennen als Beispiele für solche traumatische soziale Erlebnisse, Krankheit

in der Kindheit, soziale Isolation, Mobbing oder Hänseleien und das erste Kind oder Einzelkind zu sein. Mit der Entwicklung des Selbstbewusstseins in der frühen Adoleszenz können weitere Schwierigkeiten auftreten: Durch Veränderungen im Umfeld wie einem Schulwechsel oder neuen Freundschaften, können neue Situationen entstehen, in denen sich die Kinder oder Jugendlichen Sorgen nicht gemocht oder ausgelacht zu werden. In der weiteren Entwicklung mit steigender Unabhängigkeit kann das Individuum immer wieder mit solchen neuen Situationen (wie dem Beginn einer Ausbildung, Studium oder Beruf) konfrontiert sein. Die Symptome der sozialen Phobie nehmen möglicherweise weiter zu, wenn die Person davon überzeugt ist, sie sei nicht in der Lage einen guten Eindruck zu hinterlassen oder die gewünschten Ergebnisse zu liefern (Hudson und Rapee 2000). Bei erwachsenen Betroffenen wird eine deutliche Assoziation zu einem gehemmten Temperament beschrieben, beispielsweise mit Tendenzen zur Schadensvermeidung und geringem Niveau der Selbststeuerung (Pélissolo et al. 2002).

Die Entwicklung der sozialen Phobie kann außerdem durch verschiedene Lernmodelle erklärt werden. Das Prinzip der klassischen Konditionierung dient als ein wichtiges Erklärungsmodell für Angststörungen (Michael und Ehlers 2008). In einer der bekanntesten Studien zu diesem Thema wird beim „kleinen Albert“ eine weiße Ratte, welche ursprünglich einen neutralen Reiz darstellt, durch Kombination mit einem Lärmreiz als angstausslösender Reiz konditioniert (Watson und Rayner 1920). Angelehnt ist dieses Experiment an den „Pavlov'schen Hund“ (Pavlov 1927). Allgemein beschreibt die klassische Konditionierung die Paarung eines ursprünglich neutralen (konditionierten) Stimulus (z. B. die weiße Ratte) mit einem unkonditionierten Stimulus (z. B. Lärm), welcher eine unkonditionierte Reaktion auslöst. Durch diese Verknüpfung entwickelt sich eine konditionierte Reaktion (z. B. Angst auf die weiße Ratte) (Michael und Ehlers 2008, De Houwer 2020). Im Hinblick auf die soziale Phobie lässt sich folgern: Wenn eine Person in einer sozialen Situation (wie einem öffentlichen Vortrag) starkes Unbehagen oder Peinlichkeit erlebt, kann diese Situation mit Angst verbunden werden, sodass ähnliche zukünftige Situationen ebenfalls Angst auslösen. Dieser Prozess hängt von vielen Faktoren ab (wie vorherige Lerngeschichte, Bewertung der Situation), ist daher individuell verschieden und als alleiniges Erklärungsmodell zur Entstehung der sozialen Phobie nicht ausreichend (Mineka und Oehlberg 2008).

Als weiteres Modell bezieht sich die operante Konditionierung auf das Lernen durch Belohnung und Bestrafung (Skinner 1938). Bei sozialer Phobie kann die Vermeidung sozialer Situationen kurzfristig die Angst verringern (negative Verstärkung), wodurch das Vermeidungsverhalten gestärkt wird (Petermann 2009, Toth et al. 2013, Wake et al. 2021). Langfristig führt dies zu einer Intensivierung der Angst, da die Person keine Gelegenheit hat zu lernen, dass die sozialen Situationen oft weniger bedrohlich sind als erwartet. Die soziale Verstärkung als eine Form der positiven Verstärkung durch zum Beispiel Lob für die Vermeidung und mangelnde

Ermutigung zur Teilhabe an sozialen Interaktionen kann die Angst weiter steigern (Blöschl 2011). Die Zwei-Faktoren-Theorie nach Mowrer kombiniert die Mechanismen der klassischen und operanten Konditionierung (Mowrer 1951). Zunächst entwickelt sich die Angst durch klassische Konditionierung (z. B. ein unangenehmes Ereignis in einer sozialen Situation). Anschließend wird das Vermeidungsverhalten durch operante Konditionierung verstärkt, da das Vermeiden der Situation kurzfristig die Angst reduziert (Buck 2010).

Das Modell- oder Beobachtungslernen ist als weiterer Mechanismus zu nennen. Modelllernen tritt auf, wenn eine Person das Verhalten anderer beobachtet und dieses Verhalten nachahmt: Wenn eine Person sieht, dass andere (z. B. ein Elternteil) in sozialen Situationen Angst zeigen, negative Erfahrungen machen oder vermeidend sind, kann dies zur Entwicklung ähnlicher Ängste und Vermeidungsverhalten führen (Fehm und Knappe 2011). Der Mechanismus des Modelllernens wurde an Kleinkindern untersucht, welche eine verstärkte Angst oder Vermeidungsverhalten auf eine Gummischlange und Spinne zeigten, wenn ihre Mutter vorher negativ auf die Stimuli reagierte (Gerull und Rapee 2002). Die soziale Lerntheorie kombiniert Elemente des Modelllernens und der operanten Konditionierung (Bandura 1977). Einer der entscheidenden Unterschiede ist die Selbststeuerung des Individuums, was bedeutet, dass der Mensch nicht den externen Einflüssen vollständig ausgeliefert ist, sondern eigenständiger Akteur seiner Handlungen ist, wobei er von der Umwelt beeinflusst wird (Bandura 1986). Diese Theorie betont, dass sowohl direkte Erfahrungen als auch das Beobachten anderer zu erworbenen Verhaltensmustern (wie auch sozialen Ängsten) führen können (Ittel et al. 2014). Zum Beispiel kann eine Person, die beobachtet, wie jemand anderer in einer sozialen Situation ausgelacht wird, selbst Angst entwickeln, dass ihr das Gleiche passieren könnte.

Kognitive Modelle konzentrieren sich auf die Gedanken und Überzeugungen, die zur sozialen Phobie beitragen (Beck et al. 1985, Clark und Wells 1995, Rapee und Heimberg 1997, Hofmann 2007, Heimberg et al. 2010). Menschen mit sozialer Phobie neigen dazu, soziale Situationen als bedrohlicher zu betrachten, negative Selbstbewertungen zu haben und über die möglichen negativen Bewertungen durch andere nachzudenken. Diese verzerrten Gedankenmuster können die Angst in sozialen Situationen verstärken. In der Theorie von Beck et al. (1985) werden negative kognitive Schemata als zentrale Ursache beschrieben, wobei negative Grundüberzeugungen von sich selbst, perfektionistische Bewertungsstandards, Entwicklungsfaktoren in der Kindheit und frühen Adoleszenz sowie die Aktivierung negativer automatischer Gedanken eine wichtige Rolle spielen. Das kognitive Modell der sozialen Phobie von Clark und Wells (1995), welches auf der Theorie von Beck et al. (1985) aufbaut, bietet eine detaillierte Erklärung der Prozesse, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung sozialer Angststörungen von Relevanz sind. Ein zentrales Element ihres Modells sind dysfunktionale Annahmen, welche in als bedrohlich wahrgenommenen sozialen Situationen, aktiviert werden. Betroffene haben besonders hohe Standards für sich selbst und

ihr Auftreten nach außen (Wong und Moulds 2011). Sie nehmen an es sei sehr wichtig in der entsprechenden Situation einen guten Eindruck zu machen, glauben aber gleichzeitig, sie können dem nicht gerecht werden (Leigh und Clark 2018, Leary 2001, Leary und Kowalski 1997). Leigh und Clark (2018) beschrieben den Prozess der Aufmerksamkeitsverlagerung in sozialen Situationen: Die Aufmerksamkeit richtet sich nach innen auf körperliche Symptome und selbstkritische Gedanken, was die Wahrnehmung der sozialen Situation verzerrt und zu einer verstärkten Wahrnehmung von Angstsymptomen (wie Herzklopfen, Schwitzen oder Erröten) führt. Betroffene überschätzen dabei oft, wie ängstlich sie nach außen wirken. Außerdem ist auf diese Weise die Möglichkeit eingeschränkt, die Situation und die Reaktion des Gegenübers einzuschätzen. Dabei werden positive Reaktionen möglicherweise übersehen. Ein weiteres wesentliches Merkmal des kognitiven Modells von Clark und Wells (1995) ist das „post-event processing“ (Fehm et al. 2008, Clark und McManus 2002). Nach der sozialen Interaktion bewerten sich Betroffene oft negativ und rufen sich mögliche Fehler oder peinliche Momente ins Gedächtnis, was die negative Sicht auf sie selbst verstärkt. Das nachträgliche Grübeln kann über Tage bis Wochen danach andauern (Leigh und Clark 2018). Nicht zuletzt sei ein weiterer wesentlicher Bestandteil des kognitiven Modells genannt: Vermeidung und Sicherheitsverhalten münden in einer positiven Feedbackschleife (Hofmann 2007), aufgrund derer die Angst aufrecht erhalten wird. Sicherheitsverhalten sind solche, welche Stress reduzieren oder die Angst nach außen verstecken sollen, wie zum Beispiel Vermeidung von Augenkontakt, Verstecken von Erröten oder stereotype Bewegungen während einer Rede (Voncken et al. 2006). Die Kernaussagen des Modells konnten in einer Reihe von empirischen Studien bestätigt werden (Clark und Ehlers 2002). Zusammengefasst veranschaulicht das kognitive Modell von Clark und Wells (1995), wie dysfunktionale kognitive Prozesse und Verhaltensweisen in sozialen Situationen zur Aufrechterhaltung sozialer Phobien beitragen. Eine wichtige Implikation für die Therapie ist die Notwendigkeit, diese negativen Gedankenmuster zu erkennen und zu verändern sowie das Sicherheitsverhalten zu reduzieren, um eine realistischere Einschätzung sozialer Situationen zu fördern.

Die soziale Phobie ist ein komplexes Zusammenspiel genetischer, neurobiologischer, kognitiver und umweltbedingter Faktoren. Verschiedene Modelle wie das Vulnerabilitäts-Risiko/Stress-Modell, Konditionierungs- und Lerntheorien sowie kognitive Ansätze erklären unterschiedliche Aspekte der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Störung. Es ist daher entscheidend, diese multidimensionalen Einflussfaktoren zu berücksichtigen und gezielt an den spezifischen dysfunktionalen Denkmustern und Verhaltensweisen der Betroffenen zu arbeiten.

2.1.4 Diagnostik

Soziale Ängste sind weit verbreitet, deshalb ist es wichtig klinisch relevante, behandlungsbedürftige Störungen von eher alltäglichen Störungen und Schüchternheit abzugrenzen (Fehm et al. 2005, Stangier et al. 2006b). Eine differenzierte Diagnostik ermöglicht eine frühe Identifizierung der Störung und ist der Ausgangspunkt für therapeutische Interventionen (Berghändler und Stieglitz 2007). Die Einordnung in die Subtypen und die Erkennung und Abgrenzung von vorliegenden Komorbiditäten hat im klinischen Alltag eine hohe Relevanz.

Die Diagnose der sozialen Phobie wird in der Regel nach DSM-V oder ICD-11 (Diagnosekriterien s. 1.1.2; bzw. DSM-IV oder ICD-10) nach einem ausführlichen Interview mit Anamnese, Erhebung der Symptomatik inklusive der spezifischen Ängste, auslösenden Situationen und körperlichen Symptomen sowie der Einschränkung der Lebensqualität gestellt (Fehm und Knappe 2011, Berghändler und Stieglitz 2007). Aufgrund der komplexen diagnostischen Kriterien bietet es sich an, strukturierte und standardisierte Verfahren anzuwenden. Zu den am häufigsten verwendeten Interviewleitfäden gehören das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV-Achse I“ (SKID-I; Wittchen et al. 1997b) und das „Diagnostische Interview für psychische Störungen“ (Margraf et al. 2021). Diese sollten von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden, da trotz spezifischer Fragen beurteilt werden muss, ob die entsprechenden klinischen Kriterien vorhanden sind. Beim „Composite International Diagnostic Interview“ (CIDI; Wittchen et al. 1997a) handelt es sich um ein standardisiertes Interview, bei dem die Antwort der Patienten unabhängig von der Einschätzung des Interviewers codiert wird. Das CIDI liegt als Papierform und Computerfragebogen in vielen Sprachen vor und hat eine hohe Interrater-Reliabilität, Test-Retest-Reliabilität und Validität (Andrews und Peters 1998). Allerdings gibt es Hinweise, dass mit dem CIDI mehr falsch positive Diagnosen gestellt werden als durch erfahrene klinische Mediziner und Psychologen (Andrews et al. 1995). Eine vollständige Diagnostik sollte die Einschätzung aller Achsen nach DSM-V umfassen: Neben der klinischen Störung (Achse I) betrifft dies auch langanhaltende Merkmale im Sinne von Persönlichkeitsstörungen (Achse II) wie die unsicher-vermeidende Persönlichkeitsstörung, somatische Diagnosen (Achse III), psychosoziale Belastungsfaktoren (Achse IV) und die Einschätzung des Funktionsniveaus (Achse V) (Falkai et al. 2020, Stangier et al. 2006b).

Zur genaueren Exploration des klinischen Störungsverhaltens der sozialen Phobie stehen weitere Instrumente zur Verfügung, die sowohl in der Schweregradeinschätzung, Therapieplanung und -evaluation Anwendung finden (Heidenreich und Stangier 2002, Stangier et al. 2006b). Zur Erfassung des Schweregrades bzw. des Ausmaßes an Angst und Vermeidung in verschiedenen sozialen Situationen eignet sich zum einen die „Liebowitz Social

Anxiety Scale“ (LSAS; Liebowitz 1987, Stangier und Fydrich 2002, s. 2.2.2), insbesondere zur Differenzierung des generalisierten gegenüber des nicht-generalisierten Subtyps. Zum anderen werden die „Social Phobia Scale“ (SPS) und die „Social Interaction Anxiety Scale“ (SIAS) häufig verwendet (Stangier et al. 1999). Die von Mattick und Clarke (1998) entwickelten Skalen umfassen jeweils 20 Items. Die SPS erfasst die Angst in Situationen, in die Betroffenen der Bewertung durch andere unterliegen (Leistungssituationen, „performance anxiety“), und die SIAS Ängste in sozialen Interaktionssituationen. Das „Social Phobia and Anxiety Inventory“ (SPAI; Turner et al. 1989) ermöglicht eine bessere Abgrenzung zu agoraphobischen Symptomen und durch zusätzliche Informationen eine individuellere Therapieplanung. Eine Möglichkeit zur Selbstbeurteilung bietet das „Social Phobia Inventory“ (SPIN; Connor et al. 2000) als kurzes Screening-Instrument. Für die Therapieplanung ist darüber hinaus die gezieltere Beschreibung der kognitiven Aspekte von Relevanz. Hierfür haben die sich von Clark und Wells entwickelten Fragebögen zu sozialphobischen Kognitionen (SPK; Originalversion "social cognitions questionnaire"; Wells et al. 1993), sozialphobischem Verhalten (SPV; Originalversion "social behavior questionnaire"; Clark 1995b) und sozialphobischen Einstellungen (SPE; Originalversion "social attitudes questionnaire"; Clark 1995a) bewährt. Alle Fragebögen sind in deutschen Versionen vorhanden und können im Laufe der Therapie mehrmals beantwortet werden (Stangier et al. 2006b). Des Weiteren werden Verhaltensanalysen, direkte Beobachtungen und Tagebuchaufzeichnungen zur Diagnostik und Therapieplanung der sozialen Phobie verwendet (Berghändler und Stieglitz 2007). Die klassische Verhaltensanalyse beschäftigt sich eher mit den operanten Verstärkungsprozessen: Beispielsweise können die Faktoren, welche für die Aufrechterhaltung der Ängste eine Rolle spielen, im sogenannten SORCK-Modell (auslösende Situation, Organismusvariablen, Reaktion, Kontingenz, Konsequenz) analysiert werden (Stangier et al. 2006b). Zur Therapieevaluation empfehlen Stangier, Heidenreich und Peitz (2006) in ihrem Behandlungsmanual der sozialen Phobie das SKID, SPS/SIAS, die Schwere der Beeinträchtigung mittels Skalen aus dem DIPS von Margraf et al. (2021) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al. 1996, s. 2.2.2).

Ein wichtiger Aspekt der Diagnostik ist die Differentialdiagnostik und die Identifizierung von Komorbiditäten (Berghändler und Stieglitz 2007). Durch die recht unspezifischen psychopathologischen Phänomene gilt es die soziale Phobie von anderen Angststörungen wie Agoraphobie, Panikstörung, generalisierten Angststörung oder Zwangsstörung abzugrenzen. Aber auch im Rahmen depressiver, psychotischer, körperdysmorpher und organisch bedingter Störungen können sozialphobische Symptome auftreten. Für letztere als Beispiele zu nennen sind substanzinduzierte Störungen, Hirninfarkte, -blutungen, -traumata, Epilepsie, Morbus Parkinson, Thyreotoxikose und Herzvitien (Berger 1999). Im Zusammenhang mit depressiven und dysthymen Episoden meiden die Patienten Sozialkontakte aus Antriebs- und

Hoffnungslosigkeit, sowie wegen spezifischer sozialer Anlässe. Treten die sozial ängstlichen Symptomen nur im Zeitraum der depressiven Episode auf ist keine zusätzliche Diagnose zu stellen (Stangier und Fydrich 2002, Stangier et al. 2006b). Schwierig kann die Differenzierung von der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie sein: Differentialdiagnostisch gilt es sich mit den Inhalten der Befürchtungen auseinanderzusetzen, welche sich bei der sozialen Phobie um die Blamage und negative Bewertung durch andere drehen und bei der Panikstörung um körperliche oder psychische Katastrophen bzw. bei der Agoraphobie um die Hilflosigkeit. Besonders herausfordernd ist die Abgrenzung zur selbstunsicher-vermeidenden Persönlichkeitsstörung, die wie bereits beschrieben eher eine schwere Ausprägung der gleichen Störung darstellt (Reich 2000).

Die differenzierte Diagnostik der sozialen Phobie ist entscheidend, um klinisch relevante Angststörungen von alltäglicher Schüchternheit abzugrenzen und eine präzise Therapieplanung zu ermöglichen. Dabei kommen strukturierte Interviews und spezifische Skalen zum Einsatz, die eine genaue Erfassung der Symptomatik sowie eine Abgrenzung von Komorbiditäten und anderen psychischen Störungen unterstützen.

2.1.5 Therapie

Unbehandelt verläuft das Störungsbild der sozialen Phobie meist chronisch, wobei ein früher Beginn, der Schweregrad und das Vorliegen einer selbstunsicher-vermeidende Persönlichkeitsstörung das Risiko erhöhen (Massion et al. 2002). Daher ist eine frühe therapeutische Intervention wichtig. Die Behandlungsmöglichkeiten für die soziale Phobie umfassen verschiedene Ansätze, die darauf abzielen, die Symptome zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Mögliche Strategien sind psychotherapeutische Verfahren wie die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Expositionstherapie, aber auch medikamentöse Ansätze und ergänzende Lebensstilmodifikation sind möglich (Bandelow et al. 2015).

Kernelemente der kognitiv-behavioralen Therapie (KVT) ist die Identifikation und Modifikation dysfunktionaler Gedanken und der verschiedenen Sicherheitsverhalten wie im Modell von Clark und Wells (1995) beschrieben und die Konfrontation mit vorher vermiedenen Situationen (Fehm und Knappe 2011). Die KVT ist bei der Behandlung der sozialen Phobie die Therapie der Wahl (Bandelow et al. 2015, Stangier 2016, Carpenter et al. 2018). Die beiden zentralen Strategien, die In-vivo-Konfrontation und die kognitive Arbeit an dysfunktionalen Überzeugungen, werden von Stangier, Heidenreich und Peitz in ihrem Behandlungsmanual genauer erläutert (Stangier et al. 2006b). In Metaanalysen zeigte sich, dass Expositionstherapie und die Kombination mit der kognitiven Umstrukturierung die höchsten

Effektstärken haben (Ruhmland und Margraf 2001), sowohl was die Verbesserung der sozialen Ängste als auch von depressiven und ängstlichen Symptomen angeht. Die Konfrontations- oder Expositionstherapie dient der systematischen Konfrontation mit angstauslösenden Situationen, um die Angst zu verringern. Dabei lassen sich zwei Vorgehensweisen voneinander abgrenzen: Übungen, bei denen im Sinne von Verhaltensexperimenten vorher identifizierte Annahmen überprüft werden sollen, und solche, bei denen die Habituation an die Situation im Vordergrund steht (Fehm und Knappe 2011). Nach einer ausreichenden kognitiven Vorbereitung, Identifizierung der angstauslösenden und angstmildernden Aspekte und Erstellung einer Hierarchie werden die Betroffenen mit den angstauslösenden Situationen konfrontiert und dabei jegliche Form des Vermeidungsverhaltens umgangen. Letzteres sollte durch die Therapeuten immer wieder exploriert werden, indem der Patient daran erinnert wird bereits vorher identifizierte Strategien nicht anzuwenden oder befragt wird, ob er oder sie andere Möglichkeiten in dem Moment nutzt die Angst zu lindern. Die Unterbindung von Sicherheitsverhaltensweisen trägt nachweislich zum Erfolg der Konfrontationsbehandlung bei (Morgan und Raffle 1999). Ziel der Konfrontationstherapie ist das wiederholte Aufsuchen angstauslösender Situationen und dabei abweichende Erfahrungen mit der Angst zu machen, eine abgeschwächte Orientierungsreaktion auf die ursprüngliche Situation zu entwickeln, die kognitive Umbewertung dieser und eine reduzierte physiologische Reaktion auf die angstauslösenden Reize zu zeigen. Die Konfrontation führt dabei zur Korrektur der sozialphobischen Kognitionen (Stangier 2016). Die kognitive Therapie dient der Umstrukturierung der dysfunktionalen Annahmen und Überzeugungen, wobei es sich ebenfalls um einen schrittweisen Prozess handelt (Fehm und Knappe 2011). Inhaltlich ist neben der Identifikation und Umgestaltung der typischen Kognitionen, welche vor und nach sozialen Situationen auftreten, die Entwicklung eines realistischeren positiveren Selbstbildes wichtig (Stangier et al. 2006a). Dies betrifft sowohl die charakteristische Verarbeitung mit den negativen Befürchtungen im Hinblick auf soziale Situationen und die nachträgliche Verzerrung durch Grübeln über potenzielle eigene Schwachpunkte (Fehm et al. 2008). Das von Clark und Wells (1995) entwickelte Therapieprogramm umfasst alle genannten Elemente und bildet die Grundlage des Behandlungsmanuals von Stangier, Heidenreich und Peitz (2006): die Ableitung eines individuellen Modells, Abbau von Sicherheitsverhalten, Umlenkung der Aufmerksamkeit auf die externe Situation, Video-Feedback, Verhaltensexperimente, Veränderung von antizipatorischer und nachträglicher Verarbeitung sowie der negativen Grundüberzeugungen. In einer Untersuchung erwies sich dieses Programm einer Behandlung mit einem SSRI und Placebo in Kombination mit Anleitung zur Selbstexposition als deutlich überlegen (Clark et al. 2003). Allerdings zeigte sich die Einzelbehandlung nach dem entwickelten Therapieprogramm als effektiver im Vergleich zur Gruppenbehandlung (Stangier et al. 2003), was von Stangier et

al. dadurch erklärt wird, dass in der Einzelbehandlung genauer auf die individuellen Aufmerksamkeitsprozesse und Sicherheitsverhalten eingegangen werden kann.

Weitere mögliche psychotherapeutische Behandlungsstrategien sind achtsamkeitsbasierte Verfahren wie die Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) zur Förderung von Achtsamkeit und Akzeptanz von Gedanken und Gefühlen und die Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT), welche die KVT mit Achtsamkeitspraktiken kombiniert (Goldin und Gross 2010, Koszycki et al. 2007, Piet et al. 2010). Allerdings sind diese Methoden bislang weniger erfolgreich als die kognitive Verhaltenstherapie (Piet et al. 2010). Ein noch recht neues Therapiekonzept, welches sich aus der KVT ableitet, ist die Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT; Pleger et al. 2015). Dabei werden die Komponenten der Verhaltenstherapie durch Achtsamkeit, Wertorientierung und Akzeptanz ergänzt mit Fokus auf der Akzeptanz von unangenehmen Emotionen und wertorientierendem Handeln trotz Angst. Ziel ist es sein Leben so zu gestalten, dass es Sinn und Wert enthält und gegebenenfalls Symptome und Beschwerden anzunehmen.

Bei der medikamentösen Therapie der sozialen Phobie sind derzeit selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) Mittel der Wahl (Blanco et al. 2003, Davidson 2003). Durch Hemmung des Reuptakes werden die Serotoninspiegel im ZNS erhöht. Häufig eingesetzte Medikamente sind Sertralin, Escitalopram und Paroxetin (Rufer und Delsignore 2013). Darüber hinaus sind die SSRIs hinsichtlich der Verträglichkeit, Sicherheit und Beeinflussung komorbider Störungen den anderen Medikamenten überlegen. Auch für selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRIs) wie Venlafaxin gibt es gute Belege für die Wirksamkeit, ebenso für MAO-Hemmer, deren Wirkmechanismen ebenfalls zu einer Erhöhung der Serotoninspiegel führen (Davidson 2003). Letztere gelten aber aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nicht mehr als Behandlung der ersten Wahl. Antikonvulsiva wie Gabapentin oder Pregabalin und Benzodiazepine (z. B. Clonazepam) scheinen eine gewisse Wirksamkeit zu haben, die aber weniger gut belegt ist. Benzodiazepine sind zur Linderung akuter Ängste geeignet, sollten aufgrund des hohen Abhängigkeitspotentials jedoch nicht für die Langzeitanwendung eingesetzt werden. Betablocker (z. B. Propranolol) können vegetative Symptome wie Schwitzen oder Zittern verringern, allerdings ist die Wirksamkeit bei sozialer Phobie fraglich (Rufer und Delsignore 2013).

Ergänzende Angebote wie Selbsthilfegruppen, welche gegebenenfalls online in Foren und Chatgruppen stattfinden, können einigen Betroffenen Unterstützung bieten (Fehm und Knappe 2011). Auch im Bereich der Selbsthilfebücher sind einige Ratgeber auf dem Markt (z. B.: Fehm und Wittchen 2010, von Consbruch und Stangier 2021). Furmark et. al (2009) konnten eine

Wirksamkeit für diese Angebote nachweisen. Dabei waren die internetbasierten Programme, welche auf KVT fundierten, am effektivsten.

Diese Therapiemöglichkeiten können je nach individueller Situation und Schweregrad der sozialen Phobie variieren. Oft ist eine Kombination aus mehreren Ansätzen am effektivsten. Es ist wichtig, dass Betroffene in Zusammenarbeit mit Fachleuten die für sie passende Behandlung finden. Allerdings ist die soziale Phobie im klinischen Alltag noch immer assoziiert mit Behandlungsbarrieren durch Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, finanzielle Hindernisse, Unwissenheit über Hilfsangebote und die Angst, was andere denken könnten (Weiller et al. 1996, Runge et al. 2008).

2.1.5.1 Online-Therapie

Online-Therapie kann eine effektive Behandlungsmethode für soziale Phobie sein, wie in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen werden konnte (z. B.: Andersson et al. 2006, Carlbring et al. 2007, Berger et al. 2009, Andrews et al. 2011, Andersson et al. 2014, Carlbring et al. 2018, Rad et al. 2024). Ein großer Vorteil der Online-Therapie ist die einfache Zugänglichkeit sowohl für die Patienten, als auch die Therapeuten (Rochlen et al. 2004). Dies betrifft nicht nur Menschen, die in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, sondern solche, die zeitlich begrenzt sind und sich eine flexible Therapiemöglichkeit wünschen, und Personen, welche nur eingeschränkten Zugang zu psychologischen Hilfsangeboten haben. Ebenfalls tragen dazu die geringeren Kosten für eine evidenzbasierte Therapie im Onlineformat bei. Diese sind unter anderem durch eine reduzierte Kontaktzeit mit den Therapeuten möglich (Caspar 2004). Die Covid-19-Pandemie brachte zahlreiche Hindernisse für die klassische Therapie, wobei sich die Online-Angebote als Chance erwiesen (Rad et al. 2024).

Die Studie, welche Grundlage dieser Dissertation ist, beinhaltet eine dreimonatige Online-Gruppentherapie, eine kognitiv-behaviorale Therapie anhand des Manuals von Stangier, Heidenreich und Peitz (2006). Darin enthalten ist die Erarbeitung eines individuellen Erklärungsmodelles mit Inhalten des kognitiven Modelles sowohl eigenständig als auch in den Online-Gruppensitzungen. Verhaltensexperimente werden im Rahmen einer Expositionstherapie online durchgeführt, wobei das Sicherheitsverhalten, die Selbstaufmerksamkeit, die Überprüfung der negativen Gedanken und die Veränderung der kognitiven Anteile im Vordergrund stehen (Salzer et al. 2015). Zusätzlich zu den Online-Gruppensitzungen stehen die Probanden in regelmäßigem E-Mail-Kontakt mit den Therapeuten, vergleichbar mit den oben genannten Studien.

Online-Therapie bietet viele Vorteile und kann eine wertvolle Hilfe für Menschen mit sozialer Phobie sein. Es ist aber wichtig, eine vertrauenswürdige Plattform zu wählen und einen qualifizierten Therapeuten zu finden.

2.1.5.2 Therapie-Outcome und physiologische Parameter

Die im Rahmen dieser Studie angewandte KVT hat Erfolgsraten in Metanalysen sowohl für Einzel- als auch Gruppentherapien bei primär sozial phobischen Störungen von bis zu 90 % (Berghändler und Stieglitz 2007, Ruhmland und Margraf 2001). Die KVT besteht aus Expositionen in realen angstbesetzten Situationen, dem bewussten Überprüfen der Reaktionen anderer Menschen sowie dem Korrigieren bisheriger kognitiver Schemata. Die Betroffenen lernen diese Situationen zu bewältigen und die Reaktionen auszuhalten bzw. sie ganz ausbleiben. Es gibt Formen der manualisierten Expositionsbehandlung wie die in dieser Studie angewandte von Stangier, Heidenreich und Peitz (2006). Das heißt, dass die Einzelschritte der Therapie anhand eines Handbuches teilweise durch die Betroffenen selbst durchgeführt werden. Allerdings ist bislang unklar, wieso nur ein Teil der Patienten davon profitiert. Einen möglichen Erklärungsansatz liefern Clark und Wells (1995): Das Sicherheitsverhalten der sozial phobisch Betroffenen verhindert die Umbewertung der angstausslösenden Situationen. Einige Studien konnten diese Annahme stützen (Hofmann 2007, Morgan und Raffle 1999). Des Weiteren scheint es Unterschiede in der Habituationfähigkeit nach wiederholter Darbietung eines angstausslösenden Stimulus sowohl bei der selbsteingeschätzten Angst als auch in der physiologischen Reaktionsstärke in der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) und dem autonomen Nervensystem zu geben. Als physiologische Marker dienen Kortisol für die HPA-Achse (Chrousos 2009), die Herzratenvariabilität für das autonome Nervensystem (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996) und Fragebögen wie der PASA (Gaab 2009) und der STAI (Grimm 2009) für die selbsteingeschätzte Angst und Symptomreduktion.

Allerdings zeigten bisherige Studien inkonsistente Befunde in der Habituationfähigkeit wie auch in der HPA-Achse, weshalb unklar ist, ob eine veränderte Stressantwort im Zusammenhang mit dem Therapieerfolg steht (z. B.: Anderson und Hope 2009, Grossman et al. 2001, Heiser et al. 2009, Krämer et al. 2012, Mauss et al. 2004, Edelmann und Baker 2002, Klumbies et al. 2014). Verschiedene Studien beschäftigen sich mit Parametern zur Beurteilung des Therapieerfolges und der Vorhersage des Outcomes. Faucher et al. (2019) erzielten zwar signifikante Unterschiede bei Personen mit sozialer Phobie für die Verringerung der Symptomschwere mittels Visueller Analogskala nach einer Kognitiven Verhaltenstherapie, jedoch nicht für physiologische Parameter wie die Kortisolreaktivität. Bei einer

Interventionsstudie mit sozial phobischen Kindern zwischen neun und 13 Jahren ($n = 65$) konnten signifikante Unterschiede in der Kortisolreaktivität zwischen einer Gruppe, welche eine KVT erhielt, und einer Kontrollgruppe ohne Therapie festgestellt werden (Asbrand et al. 2019). Weitere Studien bei Erwachsenen mit sozialer Phobie konnten ähnliche Ergebnisse erzielen mit Unterschieden in der Kortisolhabituation oder dem morgendlichen Kortisol-Peak zwischen Interventionsgruppen (KVT) und Kontrollgruppen (Manigault et al. 2019, Rosnick et al. 2016). In anderen Studien ließ sich anhand des Ausmaßes der veränderten Kortisolreaktivität das Therapie-Outcome oder das Ausmaß an sozialer Vermeidung vorhersagen (Panikstörung: Wintermann et al. 2022, Soziale Phobie: Dieleman et al. 2016, Roelofs et al. 2009).

Im Rahmen der aktuellen Studie von Petrowski et al. gilt es die Reaktivität und Habituation der HPA-Achse vor und nach einer Online-Gruppentherapie und im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe zu untersuchen, um Erkenntnisse zu Kortisol als physiologischen Parameter für den Therapieerfolg und das Outcome zu erlangen.

2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem

Kortisol dient als Marker der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, welche ein wichtiger Bestandteil des zentralen und peripheren Stresssystems ist (Tsigos und Chrousos 1994). Bei Aktivierung wird vom Hypothalamus CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) ausgeschüttet, welches die Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus der Adenohypophyse stimuliert. ACTH wiederum fördert die Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde (Papadimitriou und Priftis 2009).

Die hormonelle Aktivität der Nebennierenrinde (NNR) und somit auch der Bildung und Ausschüttung von Kortisol wird wie bei den meisten endokrinen Drüsen durch die Aktivität der Adenohypophyse, dem Hypophysenvorderlappen, reguliert (Appenzeller 1999, Card et al. 2013). Die Hormonausschüttung der Adenohypophyse unterliegt den Releasing- und Inhibiting-Hormonen (bzw. Liberinen und Statinen) des Hypothalamus. Die Releasing-Hormone des Hypothalamus werden aus Neuronen des medialen Hypothalamus in der Eminentia media in das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem freigesetzt. Von dort gelangen sie über das Blut zur Adenohypophyse, wo sie die Sekretion der entsprechenden glandotropen Hormone (Tropine) stimulieren. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus wird durch die Plasmakonzentration der Effektorhormone der peripheren endokrinen Drüsen (z.B. Kortisol) die Ausschüttung der Releasing-Hormone beeinflusst (Card et al. 2013). Das heißt, je höher die Konzentration des entsprechenden Effektorhormons im Plasma ist, desto weniger Releasing- Hormone werden im Hypothalamus

ausgeschüttet. Auch die Releasing-Hormone selbst und die Hormone der Adenohypophyse haben einen Einfluss auf diesen Mechanismus. Des Weiteren spielt die Regulation des ZNS vor Allem über das limbische System und das Mesencephalon eine wichtige Rolle zur Anpassung an innere und äußere Belastungen des Organismus zur Sekretion der Releasing-Hormone. Jänig und Baron (2019) sprechen vom Hypothalamus als Schnittstelle zwischen neuronaler und neuroendokriner Regulation und nennen als Beispiel dafür die Kortisolausschüttung unter Stress (Schmidt et al. 2019: 912).

Im Folgenden werden diese Mechanismen für die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse detaillierter erläutert.

2.2.1 Physiologischer Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

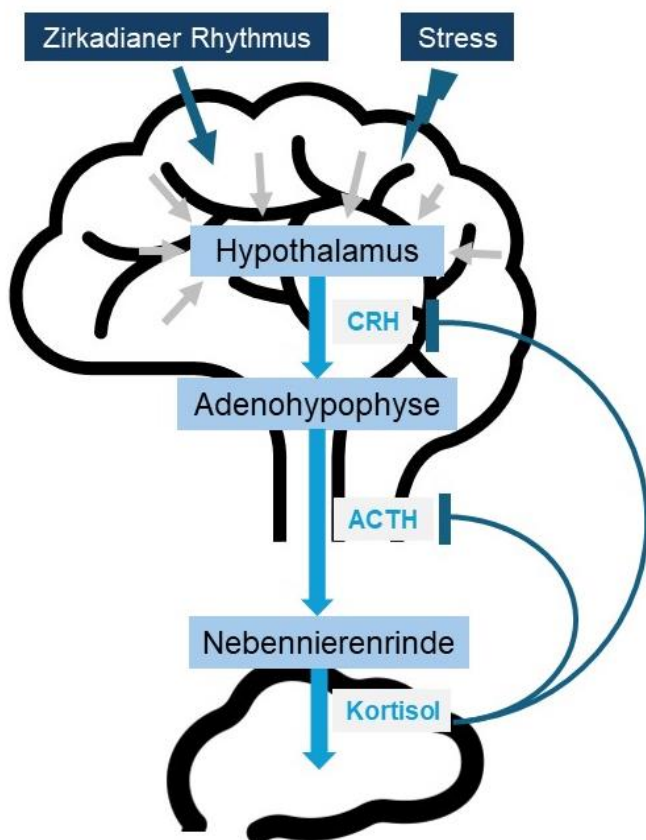


Abbildung 1: *Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse*

Hinweis: eigene Abb. nach (Tsigos et al. 2020)

Die HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis) ist eins der wichtigsten Bestandteile sowohl des zentralen, als auch des peripheren Stresssystems (Tsigos und Chrousos 1994, Tsigos et al. 2020). Die Integrität der HPA-Achse und die präzise Regulierung ihrer Funktion sind wesentliche Merkmale der erfolgreichen Anpassungsreaktion auf jeden Stressor.

Glukokortikoide (z. B. Kortisol) als Effektorhormon der HPA-Achse haben die Aufgabe Energiesubstrate für den Körper in physischen und psychischen Stresssituationen bereitzustellen (Schmidt et al. 2019: 944). Die Regulation der Bildung und Ausschüttung unterliegt dem bereits oben beschriebenen Mechanismus: Im

Hypothalamus wird CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon), ein Peptid aus 44 Aminosäuren, gebildet. Von dort wird CRH in das hypophysäre Portalsystem freigesetzt und reguliert die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus den Proopiomelanokortin-positiven-Zellen (POMC-Zellen) der Adenohypophyse (Tsigos et al. 2020, Chrousos 2009), indem es an den CRH-Rezeptor 1 bindet. ADH (antidiuretisches Hormon/AVP/Arginin-Vasopressin), welches im Hypothalamus gebildet und aus dem Hypophysenhinterlappen in den Blutkreislauf freigesetzt wird, wirkt dabei als potenter synergistischer Faktor zu CRH und hat zusätzlich auch selbst einen geringen positiven Einfluss auf den ACTH-Release (Rotondo et al. 2016). ACTH wird als Peptid aus 39 Aminosäuren von Proopiomelanokortin durch die Proproteinkonvertase 1 abgespalten und fördert nach Freisetzung in den Blutkreislauf an der NNR das Wachstum, die Bildung und Sekretion von Glukokortikoiden aus der zona fasciculata, und zusätzlich von Androgenen und Mineralkortikoiden (Chrousos 2009, Tsigos und Chrousos 2002). Darüber hinaus wird die Freisetzung der Glukokortikoide auch von anderen Hormonen oder Zytokinen aus dem Nebennierenmark oder dem Blutkreislauf und durch neuronale Signale des autonomen Nervensystems stimuliert.

CRH wird pulsatil in einer Frequenz von ca. zwei bis drei Mal pro Stunde im Hypothalamus freigesetzt (Tsigos und Chrousos 2002). Dementsprechend trifft dies auch auf ACTH zu. Der Regelkreis der HPA-Achse folgt zudem einer zirkadianen Tagesrhythmik, wobei das Maximum des Kortisolspiegels am frühen Morgen (gegen 6 Uhr) erreicht wird und im Tagesverlauf abnimmt. Diese zirkadiane, pulsatile Freisetzung von CHR, ACTH und Kortisol unterliegt der Kontrolle von sogenannten Schrittmacher-Neuronen, welche Teil des CLOCK-Systems sind (Nicolaidis et al. 2017, Nader et al. 2010). Der Haupttaktgeber ist der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus, welcher zum einen von Licht bzw. Dunkelheit, Nahrungsaufnahme und Aktivität, zum anderen von den extrahypothalamischen und peripheren Anteilen des CLOCK-Systems beeinflusst wird. Darüber hinaus können individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Body Mass Index die ACTH-induzierte pulsatile Kortisolsekretion beeinflussen (Veldhuis et al. 2011). Die Pulsatilität der Glukokortikoidsekretion gehört zu den Hauptfaktoren, die die Reaktionsfähigkeit der HPA-Achse auf Stress und die transkriptionellen Antworten glukokortikoidreaktiver Gene bestimmen (Lightman et al. 2008).

Der stärkste Stimulus für die Aktivierung der HPA-Achse und somit der Störung der zirkadianen, pulsatilen Sekretion ist Stress. Das betrifft sowohl physischen (z. B. Sport, Infektionen), als auch psychischen Stress (z. B. Angst), sowie Schmerzen, Blutdruck- und Blutzuckerabfall (Schmidt et al. 2019: 945-947). Nicht nur die Sekretion von CRH und ADH aus dem PVN (Nucleus paraventricularis des Hypothalamus) wird dadurch deutlich gesteigert, sondern zusätzlich die Freisetzung von Angiotensin II, verschiedenen Zytokinen und Entzündungsmediatoren (Tsigos et al. 2020). Zur Aktivierung der HPA-Achse gibt es

verschiedene Wege (Grissom und Bhatnagar 2009). Bei physischem oder systemischem Stress (wie Hypoglykämien) wird der PVN schneller durch Hirnstammkerne aktiviert und somit Kortisol ausgeschüttet. Psychischer Stress dagegen aktiviert die HPA-Achse vor Allem über das Limbische System.

Kortisol spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der HPA-Achsenaktivität auf verschiedenen Ebenen: dem Hypothalamus, der Hypophyse und den extrahypothalamischen Regulationszentren (Tsigos et al. 2020). Über den negativen Feedback-Mechanismus wird die Ausschüttung von CRH und ACTH durch hohe Plasmakonzentrationen von Kortisol über die Typ II Glukokortikoidrezeptoren gehemmt (Tsigos und Chrousos 2002), was die katabolen, immunsuppressiven und anti-reproduktiven Effekte minimieren soll.

Der physiologische Regelkreis ist in vereinfachter Form in Abbildung 1 dargestellt. Durch Schnittstellen mit anderen Systemen, wie dem Autonomen Nervensystem, oder die Beeinflussung durch weitere Hormone und verschiedene Stressoren ist dieser jedoch in der Realität deutlich komplexer.

2.2.2 Wirkung von Kortisol

Die Funktionen von Glukokortikoiden als finale Effektorhormone der HPA-Achse sind sehr vielfältig. Hauptfunktion ist die Bereitstellung von Energie für den Körper, um physischen und psychischen Stress zu überstehen. Ebenfalls dazu gehören die Hemmung des Immunsystems, die Sensibilisierung für die adrenerge Stimulation mit verstärkter Reaktion auf akuten Stress, die Förderung der Blutgerinnung und die Steigerung des Blutvolumens (Schmidt et al. 2019: 944)

Kortisol vermittelt seine pleiotropen Effekte über die intrazellulären Glukokortikoidrezeptor der Zielzellen (Tsigos et al. 2020). Die nicht aktivierten Rezeptoren (GR α und GR β) befinden sich als Hetero-Oligomere mit Heat-shock-Proteinen und Immunophilin im Zytosol. Nach der Bindung und anschließender Homodimerisierung wandert der Hormon-Rezeptor-Komplex vom Zytosol in den Zellkern. Dort interagiert der Komplex mit spezifischen Glukokortikoid-Response-Elementen (GREs) der DNA als Transkriptionsfaktor zur Transaktivierung oder Transrepression der entsprechenden Gene. Die Transaktivierung vermittelt dabei eher die nachteiligen Effekte von Glukokortikoiden, während die Transrepression vor Allem die Entzündungshemmung stimuliert (Tsigos et al. 2020). Monomere Rezeptoren können die Genexpression und die Aktivität von anderen Transkriptionsfaktor beeinflussen. Die biologische Wirkung von Kortisol ist nicht nur abhängig von den Konzentrationen, sondern auch von der individuellen Sensitivität für Glukokortikoide, welche durch funktionelle Unterschiede im Glukokortikoidrezeptorgen der verschiedenen Gewebe bestimmt wird (Quax

et al. 2013). Darüber hinaus kann durch posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung oder Acetylierung die Stabilität und Interaktionen des Rezeptors beeinflusst werden. Die Aktivierung der Rezeptoren kann Veränderungen in der Stabilität verschiedener mRNAs und somit die Translationsraten von Proteinen modulieren (Tsigos et al. 2020). Die Sekretionsraten zahlreicher Proteine werden durch Glukokortikoide beeinflusst, ebenso wie das elektrische Potential von Neuronen und mitochondriale Funktionen.

Im Kontext der adaptiven Stressantwort vermittelt Kortisol überwiegend katabole Effekte, um möglichst viel Energie gegen den Stressor zu mobilisieren (Tsigos et al. 2020). Die Bereitstellung der Energiesubstraten erfolgt dabei über verschiedene Wege (Schmidt et al. 2019): Durch Aktivierung der Lipolyse und Hemmung der Lipogenese stehen mehr freie Fettsäuren zur Verfügung, welche zur Bildung von Ketonkörpern und für den Aufbau von VLDL (very low density lipoproteins) verwendet werden. Die Aufnahme und der Verbrauch von Glukose in Fettzellen und Muskelzellen wird gehemmt. Durch den Abbau von Proteinen werden vermehrt Aminosäuren bereitgestellt, welche zur Synthese von Plasmaproteinen und zur hepatischen Gluconeogenese benötigt werden. Der enterale Einbau von SGLT2-Transportern verstärkt die intestinale Aufnahme von Glukose. Daraus resultierende Hyperglykämien führen zur verstärkten Insulinausschüttung und diese wiederum zur Fettspeicherung (bevorzugt abdominal und dorsozervikal; Tsigos et al. 2020). Zusätzlich werden die anabolen Effekte von GH (Wachstumshormon, engl. growth hormon), Insulin und der Sexualhormone an ihren Zielorganen bzw. -geweben gehemmt (Chrousos 2009, Chrousos 2000). Chronische HPA-Achsen-Aktivität kann schädliche Auswirkungen auf den Organismus haben wie viszerale Adipositas, gesteigerte Insulinresistenz, verringerte Osteoblastenaktivität und eine verringerte „Lean Body Mass“ (speicherfettfrei Körpermasse), welche vor Allem die Knochen und Muskulatur betrifft mit daraus resultierender Osteopenie und Sarkopenie.

Kortisol hat vielseitige, überwiegend hemmende Einflüsse auf das Immunsystem (Chrousos 1995). Die Funktion und Bildung von Leukozyten (insbesondere Th1-Lymphozyten), akzessorischen Immunzellen (wie eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten) sowie anderer Entzündungsmediatoren (Zytokine, Prostaglandine, Interleukine, Lymphokine, Histamin, Serotonin und lysosomale Enzyme) wird gehemmt und proinflammatorische Signalwege unterdrückt. Beispielsweise wird der Zytokinsignalweg (für Typ 1 Zytokine wie IL-12, IL-2, TNF- α und INF- γ) über verschiedenen Mechanismen wie die direkte transkriptionelle Repression der Genexpression der Zytokine durch aktivierte Glukokortikoidrezeptoren unterdrückt (Rogatsky und Ivashkiv 2006). Antiinflammatorische Zytokine (Typ 2 z.B. IL-10, IL-4 und IL-13), welche die humorale Immunität induzieren, die Aktivität von Th2-Lymphozyten und die Zahl an neutrophilen Granulozyten werden dagegen gesteigert. Bei länger anhaltendem Stress dient ein adaptiver Switch von Th1- zu Th2-Lymphozyten dem Schutz vor den negativen Folgen der proinflammatorischen Typ 1 Zytokine und der aktivierten

Makrophagen. Allerdings gibt es Hinweise, dass durch andauernden Th2-Shift Erkrankungen, für welche eine zelluläre Immunantwort vorteilhaft (z. B. Tumore und Infektionen) oder die humorale Antwort nachteilig (z. B. Allergien und Autoimmunerkrankungen) ist, verkompliziert werden (Elenkov und Chrousos 2007). Bei all diesen Prozessen ist das Zusammenspiel der verschiedenen Systeme (HPA-Achse und efferent sympathisch/adrenomedullares System) entscheidend (Tsigos et al. 2020).

Unter Kortisol überwiegt der Knochenabbau gegenüber dem Knochenaufbau, was das Osteoporoserisiko erhöht (Tsigos und Chrousos 2002). Des Weiteren ist die Säureproduktion des Magens erhöht, die Schutzfunktionen dagegen erniedrigt, was zu Stressulcera führen kann. Die nachteiligen Wirkungen auf das gastrointestinale System werden nicht nur durch Kortisol vermittelt, sondern auch durch CRH, welches aus dem PVN ausgeschüttet wird und an CRH-1- und CRH-2-Rezeptoren der Schleimhaut in Magen- und Darmtrakt bindet. In Folge dessen wird unter anderem die Magenmotilität gehemmt, die Motilität des Kolons dagegen gesteigert (Bale und Vale 2004). Durch Sensibilisierung für Katecholamine kommt es zu einem Blutdruckanstieg und über die mineralokortikoide Wirkung zu einem Anstieg des Blutvolumens. Zusätzlich ist die Blutgerinnung gesteigert (Chrousos 2009). Auch die hormonelle, reproduktive Achse wird auf verschiedenen Ebenen durch Komponenten der HPA-Achse gehemmt. Zum Beispiel haben Glukokortikoide einen hemmenden Einfluss auf die GnRH-Neurone (Gonadotropin-Releasing-Hormon), die Gonadotropine der Hypophyse (LH/Luteinisierendes Hormon und FSH/Follikelstimulierendes Hormon) sowie direkt auf die Gonaden und vermitteln eine Resistenz der Zielorgane und Gewebe für die Sexualhormone (Tsigos et al. 2020). Dies kann bei chronischem Stress (z. B. bei Angststörungen, Depressionen) bei Frauen zur Amenorrhoe und bei Männern zur Infertilität und Libidoverlust führen. In der Wachstumsachse kommt es zu ähnlichen Effekten: Glukokortikoide hemmen die Sekretion von Somatotropin (GH/Wachstumshormon) und anderen Wachstumsmediatoren (Burguera et al. 1990). Ebenfalls hemmenden Einfluss nimmt Kortisol auf die Schilddrüsenfunktion, indem es die Ausschüttung von TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) und die Umwandlung von T4 (Thyroxin) in das biologisch aktivere T3 (Trijodthyronin) unterdrückt. Chronische HPA-Achsenaktivität wie beim Cushing-Syndrom kann zum sogenannten Euthyroid-Sick-Syndrom führen, bei dem es ohne systemische Schilddrüsenerkrankung zu erniedrigten Schilddrüsenhormonen im Blut kommt (Benker et al. 1990). Die zirkadiane Tagesrhythmik von Kortisol und der Schlaf beeinflussen sich wechselseitig. Veränderungen wie ein erhöhter Kortisolspiegel können die Schlafqualität beeinflussen mit Problemen beim Einschlafen sowie Durchschlafen, verkürzter REM-Phase bis hin zu chronischen Schlafstörungen (Vgontzas et al. 2003).

Kortisol ist somit ein lebenswichtiges Hormon, das viele Körperfunktionen reguliert. Ein Ungleichgewicht, sei es durch Überproduktion oder Unterproduktion, kann schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben.

2.2.3 Habituation

„Habituation“ wird in der Neurowissenschaft als verringerte physiologische Antwort auf einen wiederholten, gleichartigen Stimulus verstanden und ist damit eine Form von nicht assoziativem, einfachem Lernen (Grissom und Bhatnagar 2009). Bei der HPA-Achse bedeutet das, dass nach Darbietung eines wiederholten, gleichartigen Reizes die Antwort der gemessenen Kortisol-, CRH- und ACTH-Spiegel geringer ausfällt als nach erstmaliger Darbietung des Reizes. Stressinduzierte HPA-Aktivierung ist mit metabolischen Kosten mit gegebenenfalls schädlichen Folgen verbunden. Daher ist die Reduktion der Aktivierung ein adaptiver Mechanismus, um den Organismus zu schützen (McEwen 2004, Nesse et al. 2016).

Eine mögliche Erklärung für die Habituation der HPA-Achse ist der neurophysiologische Prozess der Verringerung der Antwort auf einen wiederholten gleichen Reiz (De Boer et al. 1990). Daran beteiligt ist die kontinuierlich hohe Sekretion von Kortisol und der damit verbundene negative Rückkopplungsmechanismus auf CRH (Grissom et al. 2007). Ein Nachweis für diesen Prozess liefern verschiedene Studien: Durch eine selektive Blockade von Mineralkortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren konnte der negative Feedbackmechanismus und damit die Habituation unterbunden werden (Cole et al. 2000, Jaferi et al. 2003). Allerdings kann die Habituation der HPA-Achse nicht ausreichend durch diesen Mechanismus erklärt werden (Grissom und Bhatnagar 2009). Eine weitere Erklärung sind komplexere Lernprozesse, da der Prozess der Habituation durch Veränderungen der Bedingungen des Stressors und konditionierte Inhibitoren und Stimuli beeinflusst wird (Grissom et al. 2007). Wie bereits in Kapitel 2.2.1 „Physiologischer Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse“ beschrieben wird durch psychischen Stress die HPA-Achse über das limbische System aktiviert. Die Habituation der HPA-Achse beinhaltet somit auch die Aktivierung des limbischen Systems, welches für das assoziative Lernen wichtig ist (Herman et al. 2003). Des Weiteren scheint der mediale präfrontale Kortex eine Rolle bei stressinduzierter HPA-Achsen-Aktivierung zu spielen (Jaferi und Bhatnagar 2007) und der posteriore paraventriculäre Thalamus den negativen Feedbackmechanismus zu beeinflussen (Jaferi et al. 2003).

Schommer et al. (2003) untersuchten die Habituation der HPA-Achse und des sympathischen Nebennierenmarksystems auf den Trier Sozialer Stresstest als wiederholten psychosozialen Stressor. Zu diesem Zweck wurde bei $n = 65$ gesunden Probanden in einem Abstand von vier

Wochen insgesamt dreimal der TSST durchgeführt und dabei ACTH, Plasma- und Speichelkortisol, Adrenalin, Noradrenalin und die Herzrate vor und nach dem Stressor erfasst. Probanden, welche keine deutliche Stressantwort nach dem ersten TSST zeigten, wurden nicht berücksichtigt. Zwischen dem ersten TSST und dem dritten konnte ein signifikanter Abfall der HPA-Antwort um 37 % bis 46 % gezeigt werden (Schommer et al. 2003), welcher als Habituation auf den wiederholten, gleichartigen Stressor interpretiert werden kann. Vergleichbare Ergebnisse konnten auf verschiedene gleichartige wiederholte Stressoren auch in Tierversuchen (De Boer et al. 1990, Thiagarajan et al. 1989) und weiteren Untersuchungen am Menschen (Gerra et al. 2001, Kirschbaum et al. 1995) mit jedoch großen interindividuellen Unterschieden erzielt werden. Gerra et al. (2001) fanden in ihrer Analyse zwei verschiedene Habitutionsmechanismen für ACTH und Kortisol: Eine Gruppe von zwölf Probanden zeigte eine deutliche Reduktion der ACTH- und Kortisolantwort nach dem zweiten TSST, während acht weitere Probanden keine Unterschiede und somit keine Habituationseffekte zeigten. Auch Kirschbaum et al. (1995) konnten zwei Gruppen in der Antwortkinetik ausmachen: Die „low responder“, welche nach erstmaliger Darbietung des Stressors eine deutlich gesteigerte Kortisolantwort zeigten, bei wiederholter Darbietung doch keine oder kaum erhöhte Werte. Auf der anderen Seite war bei den „high responder“ an allen fünf Testtagen eine deutlich gesteigerte Antwort messbar. Diese war aber im Vergleich von Tag 1 auf Tag 5 etwas geringer. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es individuelle Unterschiede in der Habitutionsfähigkeit der HPA-Achse gibt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der Prozess der Habituation der HPA-Achse kompliziert ist: Es handelt sich um ein komplexes Zusammenspiel aus neurophysiologischer Anpassung mittels negativem Feedback-Mechanismus durch wiederholte stressinduzierte Sekretion von Kortisol, einer verringerten Antwort auf die wiederholte Darbietung des gleichen Reizes und komplexeren Lern- und Erinnerungsprozessen (Grissom und Bhatnagar 2009).

2.2.4 Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei chronischem Stress

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse spielt eine zentrale Rolle bei der physiologischen Reaktion des Körpers auf Stress. Entscheidend ist die Homöostase des Systems. Chronischer Stress kann tiefgreifende Auswirkungen auf die HPA-Achse und deren Homöostase haben, was zu verschiedenen gesundheitlichen Problemen durch katabole, antireproduktive, wachstumshemmende und immunsuppressive Effekte führen kann (Chrousos 2009).

Guilliams und Edwards (2010) unterscheiden vier Kategorien von chronischem HPA-Achsen-Stress: den mentalen/emotionalen Stress, Schlafstörungen, metabolische oder glykämische Dysregulation und die chronische Inflammation. Verschiedene Faktoren bestimmen die Höhe der HPA-Achsen-Antwort auf einen mentalen/emotionalen chronischen Stressor. Diese sind zum Beispiel die Unvorhersagbarkeit, das Gefühl des Kontrollverlustes und die Bedrohung der Person oder des Ichs. Die individuelle Antwort wird dabei noch von weiteren Elementen wie Alter, Geschlecht, hereditärer Prädisposition, Charaktermerkmalen und frühen Kindheitserfahrungen beeinflusst (Guilliams und Edwards 2010).

Chronischer Stress führt zu einem abgeflachten Tagesverlauf in der Kortisolausschüttung (Faller und Lang 2019: 29). Im Vergleich zum physiologischen Verlauf sind die Konzentrationen am Morgen geringer und am Nachmittag oder Abend höher. Insgesamt kann chronischer Stress zu anhaltend hohen Kortisolspiegeln führen. Auch Guilliams und Edwards (2010) sprechen von einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse bei chronischem Stress. Die chronische Exposition mit einem Stressor hat im Tierversuch gezeigt, dass es infolgedessen zur Hypertrophie der Nebenniere, Atrophie der lymphatischen Organe und zu Magengeschwüren kommt. Epidemiologische Daten besagen gleichartige Phänomene beim Menschen (Guilliams und Edwards 2010). Dazu gehören die Schwächung des Immunsystems mit einem erhöhten Infektionsrisiko, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, ein erhöhtes Risiko für metabolische Störungen wie Adipositas und einer Insulinresistenz bis hin zu Diabetes mellitus Typ 2, verringerte Sekretion von Wachstumshormonen, Schilddrüsenhormonen und Hypogonadismus sowie ein erhöhtes Risiko für Depressionen, Angststörungen und Posttraumatische Belastungsstörungen (McEwen 1998, Chrousos 2009). Über die vermehrte Ausschüttung von Glukokortikoiden und exzitatorischen Aminosäure-Transmittern (Glutamat, Aspartat, Homocysteinat) führt chronischer oder wiederholter Stress zur Atrophie von Dendriten von pyramidalen Neuronen, welche im Hippocampus gelegen sind (McEwen 1998). Dieser Prozess ist reversibel. Langanhaltender Stress über Monate oder Jahre führt allerdings zum irreversiblen Untergang von hippocampalen Neuronen. Der Hippocampus hat wiederum inhibitorische Effekte auf die Stressantwort der HPA-Achse. McEwen (1998) beschreibt die Anpassung der HPA-Achse (und des autonomen Nervensystems, kardiovaskulären Systems, Immunsystems) auf äußere Einflüsse wie Stress zum Schutz und Adaptation des Organismus als Allostase. Die Kosten dieser Adaptation bzw. Allostase nennt er den „Allostatic Load“, welcher aus der chronischen Überaktivität (oder Inaktivität) der genannten Systeme resultiert. Der Allostatic Load kann in den bereits genannten gesundheitlichen Störungen wie erhöhtes Infektionsrisiko, kardiovaskuläres Risiko, Diabetes mellitus und Depressionen münden (siehe auch 2.2.2).

Verschiedene Modelle sagen voraus, dass unter Stress eine erhöhte ACTH-Freisetzung erhöhte Kortisolspiegel verursacht (Guilliams und Edwards 2010). Die Phase des hohen

Kortisol kann Jahre anhalten oder zu einer Adaptation der HPA-Achse führen mit einer reduzierten Kortisol-Produktion bis hin zum Hypokortisolismus durch Dysregulation in verschiedenen Mechanismen (Heim et al. 2000). Letzteres könnte als protektiver Faktor vor chronisch erhöhten Kortisolspiegeln mit supprimierter Immunfunktion und gesteigerten katabolen Stoffwechselwegen dienen. In diesem Stadium verursachen eine veränderte adrenerge Sensitivität auf ACTH, veränderte Rezeptorexpression und Modulation der adrenergen Funktion durch Zytokine, vasoaktive Substanzen und Neuropeptide eine Dissoziation von ACTH und Kortisol mit gesteigertem ACTH und erniedrigtem Kortisol (Bornstein et al. 2008). Das Ausmaß dieser Dissoziation hat im klinischen Alltag Relevanz bei Sepsis, malignen Erkrankungen oder auch psychischen Störungen.

Wittert et. al (1996) zeigten, dass intensives physisches Training als Form eines chronischen Stressors der HPA-Achse bei Leistungssportlern ebenfalls zu adaptiven Veränderungen der HPA-Achse mit einer gesteigerten Sekretion von ACTH der Hypophyse führten. Die Adaptation auf einen kontinuierlichen oder wiederholten stressvollen Stimulus sei aber Stressor-spezifisch (Wittert et al. 1996). Dallmann (1993) spricht von einer gesteigerten „steady-state“ Aktivität der HPA-Achse in Phasen von chronischem Stress mit einer verringerten Sensitivität auf akute stressinduzierte Aktivität. Eine stressinduzierte HPA-Hyporesponsivität konnte auch im Tierversuch mit Ratten unter chronischem Stress nachgewiesen werden (Blanchard et al. 1993). Ein Beispiel für einen akuten Stressor beim Menschen ist der TSST. In verschiedenen Studien wurde eine verringerte Kortisolantwort bei Probanden mit Sozialer Phobie, welche unter chronischem mentalem Stress stehen, auf den TSST als standardisierten akuten Stressor im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt (Petrowski et al. 2021, Vaccarino et al. 2015).

Chronischer Stress, wie mentaler Stress im Rahmen der sozialen Phobie, führt nachweislich zu verschiedenen Dysregulationen in der HPA-Achse mit teils schwerwiegenden gesundheitlichen Auswirkungen.

2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Regulation bei Sozialer Phobie

Menschen mit sozialer Phobie zeigen oft eine abnormale Reaktion der HPA-Achse. Allerdings ist die bisherige Studienlage zur Reaktivität der HPA-Achse sehr inkonsistent. Ein besseres Verständnis ist essenziell für eine effektivere Therapie und die Überprüfung deren Wirksamkeit.

Auf der einen Seite zeigte sich in verschiedenen Studien eine Hyperresponsivität der HPA-Achse (in signifikant höheren Kortisolkonzentrationen) auf einen akuten Stressor im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Roelofs et al. 2009, Furlan et al. 2001, Condren et al. 2002, Van West et al. 2008). In einer dieser genannten Studien verglichen Roelofs et al. (2009) Kortisol im Speichel von Probanden mit sozialer Phobie ($n = 18$), Probanden mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung ($n = 17$) und einer gesunden Kontrollgruppe ($n = 22$). Auf den Trier Sozialer Stresstest als Stressor konnte bei den Probanden mit Sozialer Phobie eine erhöhte Kortisolresponsivität gemessen werden im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Furlan et al. (2001) und Condren et al. (2002) verwendeten bei ihren Studien weniger standardisierte Stressoren, wobei sie dennoch ähnliche Ergebnisse erzielten. Furlan et al. (2001) untersuchten ebenfalls Speichelproben von Personen mit Sozialer Phobie (nach DSM IV; $n = 18$) im Vergleich mit in Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen ($n = 17$). Als Ausschlusskriterien galten sämtliche psychiatrische Erkrankungen und physische Erkrankungen, welche mit einer Beeinflussung der HPA-Achse in Verbindung stehen (z. B. Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Diabetes, Rheumatoide Arthritis, Hypercholesterinämie). Die verwendeten Stressoren bestanden aus einer freien Rede vor einer Kamera und einer sportlichen Aufgabe (Ergometer). Bei sieben Patienten wurde ein signifikant höherer Anstieg der Kortisolantwort auf den psychischen Stressor gemessen. Die anderen elf Teilnehmenden wurden mit einer verringerten Kortisolantwort als „Non-Responder“ klassifiziert (Furlan et al. 2001). Condren et al. (2002) gingen ebenfalls von einer Hyperresponsivität der NNR-Antwort auf psychischen Stress aus, da die Kortisolspiegel im Plasma der Probanden mit sozialer Phobie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (jeweils $n = 15$) auf einen Stressor signifikant höher waren. Zu diesem Zweck verwendeten sie einen Test aus mentaler Arithmetik und Gedächtnisaufgaben vor einem Publikum. In der Baseline und CRH-Antwort konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Mit der sozialen Phobie bei präpubertären Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren beschäftigten sich Van West et al. (2008). Dafür verglichen sie Kortisol im Speichel von Kindern mit sozialer Phobie ($n = 25$) auf den TSST als Stressor mit gesunden Kindern als Kontrolle ($n = 25$). Solche Kinder, welche an einer komorbiden Major Depression, Dysthymie, ADHS, oppositionellen Verhaltensstörung, Störung des Sozialverhaltens oder Autismus litten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei einem Teil der Kinder lagen als Komorbiditäten spezifische Phobien, Trennungsangst und/oder eine Zwangsstörung vor. Auch hier konnten keine Unterschiede im Baseline-Kortisol, jedoch eine gesteigerten Kortisolantwort auf den TSST im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden (Van West et al. 2008).

Allerdings konnte die Kortisolhyperresponsivität nicht konstant in Plasma- oder Speichelproben während oder nach einem akuten Stressor (wie den TSST) repliziert werden (Levin et al. 1993, Beaton et al. 2006, Klumbies et al. 2014). Beaton et al. (2006) untersuchten

Psychologiestudenten mit der Diagnose der sozialen Phobie nach DSM IV ($n = 10$). Zum Vergleich wurden weitere Studierende ohne soziale Phobie ($n = 9$) eingeschlossen, wobei die Gruppen im Geschlechterverhältnis gleich waren. Der Stressor bestand aus einer zehnminütigen Vorbereitung und drei Minuten freier Rede. Über drei Bedingungen (Baseline, Vorbereitung und nach der Rede) wurden signifikant niedrigere Kortisolwerte bei der Gruppe mit sozialer Phobie gemessen. Im Gegensatz zur subjektiven Einschätzung und der Herzfrequenz gab es keinen Anstieg in der Kortisolantwort durch den Stressor (Beaton et al. 2006). In dieser Studie liegen jedoch wie auch in anderen Studiendesigns methodische Defizite vor. Zum einen wurde kein standardisierter Stressor wie der TSST verwendet. Dies war ebenso in der Studie von Levin et al. (1993) ein Problem, welche aufgrund keiner Unterschiede zwischen den Gruppen in den Kortisolspiegeln davon ausgingen, dass die soziale Phobie keinen Einfluss auf die HPA-Achse habe. Ebenso konnten Klumbies et al. (2014) unter Verwendung des TSST in einer hochstandardisierten Studie mit einer großen Studienpopulation (soziale Phobie $n = 88$; Kontrollen $n = 78$) keine Unterschiede in der Kortisolreaktivität in Plasma- und Speichelproben feststellen. Ein möglicher Effekt könnte durch die Einnahme von Medikamenten und vorliegende Komorbiditäten verschleiert worden sein. Komorbiditäten wie die Agoraphobie und Panikstörungen, welche aber mit einer verminderten Kortisolausschüttung assoziiert sind (Petrowski et al. 2010), wurden bei einigen Studien nicht kontrolliert (Beaton et al. 2006, Klumbies et al. 2014). Zusätzlich können die häufig komorbiden Depressionen die HPA-Achse beeinflussen. Yoon und Joorman untersuchten zu diesem Zweck die Kortisolreaktivität in Speichelproben bei Probanden mit sozialer Phobie mit ($n = 17$) und ohne ($n = 23$) komorbide Depressionen und einer gesunden Kontrollgruppe im Vergleich ($n = 22$). Hier zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den sozial phobischen Probanden mit komorbider Depression und ohne (Yoon und Joorman 2012). Somit haben die Komorbiditäten nachweislich einen entscheidenden Einfluss auf die HPA-Achse.

Die große Diversität der Ergebnisse könnte möglicherweise durch konfundierende Variablen wie Alter, Geschlecht, Medikation, Komorbiditäten, Zyklusstatus und Kontrazeptiva sowie durch Variationen bei nicht standardisierten Stressoren beeinflusst worden sein.

In einer aktuellen Studie von Petrowski et al. (2021) zeigte sich dagegen eine Hyporesponsivität der HPA-Achse. Sie untersuchten die endokrine Stressantwort anhand von ACTH, Speichel- und Plasmakortisol zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und einer strikt homogenen Gruppe von Patienten mit sozialer Phobie unter den gleichen hohen Standards wie Klumbies et al. (2014) und Verwendung des TSST. Nur Patienten, welche keine Medikation einnahmen und höchstens an einer leichten Depression als Komorbidität aufgrund der hohen Prävalenz litten (Burstein et al. 2011, Faravelli et al. 2000), wurden eingeschlossen. Durch eine in Alter und Geschlecht gematchte Kontrollpopulation sollten die genannten

konfundierenden Variablen minimiert werden. Die Probanden mit sozialer Phobie ($n = 35$), wovon elf an einer komorbiden Dysthymie oder leichten Depression litten, und die gesunden Kontrollprobanden ($n = 35$) wurden zwischen 15 Uhr und 18 Uhr getestet, um zirkadiane Schwankungen der Kortisollevel zu minimieren. Weibliche Probandinnen sollten sich in der Lutealphase befinden. Dabei konnten in der Kortisolantwort signifikante Unterschiede gezeigt werden: Verminderte Kortisolkonzentrationen im Plasma nach dem TSST bei den Probanden mit sozialer Phobie im Vergleich zur Kontrollgruppe ließen auf eine Hyporesponsivität der HPA-Achse schließen (Petrowski et al. 2021). Die verringerte Reaktivität kann möglicherweise durch das „allostatic load model“ von McEwen erklärt werden. Wiederholter Stress führt zu einer insuffizienten Antwort der HPA-Achse auf den gleichen Reiz (McEwen 1998). Die Adaptation des adrenokortikalen Systems auf den langanhaltenden, wiederholten Stress ist eine weitere Interpretation für die Ursache der Hyporesponsivität (Guilliams und Edwards 2010, Schommer et al. 2003). Dafür könnte eine verminderte Expression der CRH-Rezeptoren in der Hypophyse (Heim et al. 2000) oder eine verminderte Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH (Wüst et al. 2005) ursächlich sein. Da Petrowski et al. (2021) keine Veränderungen in den ACTH-Spiegeln nachweisen konnten, spricht dies gegen die verminderte Expression der CRH-Rezeptoren und für eine verminderte Sensitivität der NNR auf ACTH. Die Dissoziation zwischen ACTH und der Kortisolantwort ist ein prominenter Marker für psychiatrische Erkrankungen (Bornstein et al. 2008). Im Baseline-Kortisol konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit sozialer Phobie und der Kontrollgruppe festgestellt werden (vgl. auch: Condren et al. 2002, Van West et al. 2008), was darauf hinweisen könnte, dass es sich ausschließlich um eine spezifische Reaktion auf den akuten Stress handelt (Petrowski et al. 2021).

Die HPA-Achse spielt eine bedeutende Rolle bei der physiologischen Reaktion auf soziale Angst und Phobie. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen kann zu effektiveren Behandlungsstrategien führen und den Betroffenen helfen, ihre Symptome besser zu bewältigen. Aufgrund dessen untersucht die dieser Arbeit zugrundeliegende aktuelle Studie von Petrowski et al. unter den bereits beschriebenen hohen Standards an einer größeren Studienpopulation die Kortisolreaktivität und die Habituation der HPA-Achse zwischen Personen sozialer Phobie und einer gesunden Kontrollgruppe sowie vor und nach einer Online-Gruppentherapie auf Grundlage der kognitiven Verhaltenstherapie.

2.4 Ableitung der Fragestellung

Diese Arbeit untersucht die Kortisolreaktivität bei Menschen mit sozialer Phobie vor und nach einer Online-Gruppentherapie. Die bisherige Studienlage zur HPA-Achsen-Responsivität auf

einen akuten Stressor wie den TSST ist inkonsistent (z. B.: Beaton et al. 2006, Roelofs et al. 2009, Klumbies et al. 2014, Petrowski et al. 2021). Die Studien legen aber nahe, dass ein messbarer Unterschied in der Kortisolreaktivität zwischen Personen mit sozialer Phobie und gesunden Personen vorliegt.

2.4.1 Hypothese 1: Unterschiede in der Kortisolreaktivität zwischen Personen mit sozialer Phobie und Gesunden

Die Kortisolreaktivität dient als ein Marker für die HPA-Achse und deren Aktivierung durch Stress (Chrousos 2009). Stress führt zur Aktivierung des Hypothalamus und damit zur Ausschüttung von CRH, welches wiederum die Freisetzung von ACTH aus der Adenohypophyse fördert. ACTH wirkt nun an der Nebennierenrinde positiv auf die Bildung und Sekretion von Kortisol, welches über einen negativen Feedbackmechanismus die Ausschüttung von CRH und ACTH reguliert (Tsigos und Chrousos 2002). Chronischer Stress führt zu einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse (Guilliams und Edwards 2010) mit einer möglicherweise verringerten Sensitivität auf einen akuten Stressor (Dallman 1993).

In verschiedenen Studien konnten Unterschiede in der Kortisolreaktivität zwischen Personen mit sozialer Phobie und Gesunden festgestellt werden. Allerdings sind diese Ergebnisse bislang inkonsistent und reichen von einer Hyperresponsivität (vgl. Roelofs et al. 2009) bis zu einer verringerten Reaktivität im Vergleich zu gesunden Personen (vgl. Petrowski et al. 2021). Die Differenz in den Ergebnissen könnte möglicherweise durch die Verwendung teils nicht standardisierter Stressoren (z. B.: Beaton et al. 2006, Furlan et al. 2001), Beeinflussung durch Komorbiditäten wie Depressionen (Yoon und Joormann 2012) und weitere konfundierende Variablen wie Alter, Geschlecht, Zyklusstatus und Kontrazeptiva (Klumbies et al. 2014) erklärt werden. Petrowski, Schmalbach und Kollegen (2021) konnten in einer hochstandardisierten Studie unter Minimierung der genannten beeinflussenden Faktoren eine Hyporeaktivität der Kortisolausschüttung bei Personen mit sozialer Phobie im Vergleich zu Gesunden auf den TSST als Stressor zeigen.

In der Studie, die Basis dieser Arbeit darstellt, werden die gleichen Standards angewendet bei einer größeren Studienpopulation. Es wird erwartet, einen Unterschied (soziale Phobie vs. Kontrollen) in der hormonellen Antwort auf den TSST in der Kortisolreaktivität (aus Serumblutproben) nachweisen zu können.

2.4.2 Hypothese 2: Veränderung der Kortisolreaktivität nach einer Online-Gruppentherapie bei Personen mit sozialer Phobie

Die Kognitive Verhaltenstherapie ist die Therapie der Wahl bei der Behandlung der sozialen Phobie (Bandelow et al. 2015). Sie beinhaltet sowohl die Konfrontation mit angstauslösenden Situationen, wobei Lernprozesse und Habituation eine zentrale Rolle spielen, als auch die Umstrukturierung der dysfunktionalen Gedanken (Stangier et al. 2006b, Fehm und Knappe 2011). In dieser Studie wird eine dreimonatige Online-Gruppentherapie auf Grundlage der KVT und des Behandlungsmanuals von Stangier, Heidenreich und Peitz (2006) angewandt. In Metaanalysen konnten Erfolgsraten von bis zu 90 % für die KVT bei sozialer Phobie nachgewiesen werden (Berghändler und Stieglitz 2007, Ruhmland und Margraf 2001). Außerdem gibt es für das Format der Online-Therapie bereits sehr erfolgsversprechende Ergebnisse (Andrews et al. 2011, Andersson et al. 2006, Carlbring et al. 2018). Kortisol als Marker für das hormonelle Stresssystem der HPA-Achse könnte möglicherweise zur Abschätzung des Therapieerfolges verwendet werden. Allerdings scheint es Unterschiede in der Habituationfähigkeit und Reaktivität der HPA-Achse zu geben und die Studien zeigen inkonsistente Befunde (z. B.: Klumbies et al. 2014, Anderson und Hope 2009, Beaton et al. 2006, Furlan et al. 2001). In einer Interventionsstudie mit sozial phobischen Kindern zwischen neun und 13 Jahren ($n = 65$) konnten Asbrand et al. (2019) einen signifikanten Unterschied in der Kortisolreaktivität auf den TSST als Stressor bei den Kindern, welche eine KVT erhielten, gegenüber einer Gruppe ohne Intervention feststellen. Dabei zeigten die Kinder, welche keine Therapie erhielten, eine höhere Reaktivität als die Kinder nach der KVT. Vergleichbare Erkenntnisse erzielten weitere Studien, die Unterschiede in der Kortisolhabituation oder dem morgendlichen Kortisol-Peak bei Erwachsenen mit sozialer Phobie zwischen einer KVT-Gruppe und einer Kontrollgruppe aufzeigten (Manigault et al. 2019, Augmentation der SSRI-Therapie mit einer KVT: Rosnick et al. 2016).

Es lässt sich vermuten, dass sich die hormonelle Antwort der HPA-Achse auf den TSST nach der Online-Gruppentherapie bei Personen mit sozialer Phobie verändert, wobei der Unterschied in der Kortisolreaktivität in Serumblutproben (soziale Phobie vs. Kontrollen) möglicherweise rückläufig ist bis hin zu einer Normalisierung.

3 Methoden

Die Studie, auf der diese Arbeit basiert, wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Katja Petrowski und Dr. Ileana Schmalbach durchgeführt. Beteiligt daran war ein Team aus

medizinischen Doktoranden für die Datenerhebung und ein Team aus Therapeuten des Instituts für das Screening der Probanden sowie die Online-Gruppentherapie. Um einheitliche Abläufe sicher zu stellen, wurden verschiedene genormte Test- und Messinstrumente wie der Trier Sozialer Stresstest (TSST), standardisierte Fragebögen wie z. B. LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) oder PASA (Primary Appraisal Secondary Appraisal) verwendet und gleiche Abläufe bei den Blutentnahmen und der Aufbereitung zur Analyse des Serumkortisols sichergestellt.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Für die Studie wurden Menschen mit sozialer Phobie zwischen 18 und 65 Jahren und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Einschlusskriterien für die Patienten sind das Vorliegen einer Sozialen Phobie als Primärdiagnose nach ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation 2019a), jedoch keine weiteren Komorbiditäten abgesehen von einer spezifischen Phobie. Bei weiblichen Patientinnen ist auf eine Testung in der Lutealphase zu achten. Die Probanden der gesunden Kontrollgruppe dürfen keine derzeitigen oder vorangegangenen psychischen Störungen (lifetime) nach ICD-10 aufweisen.

Generelle Ausschlusskriterien sowohl für Experimental- als auch Kontrollgruppe sind das Vorliegen einer der folgenden (ggf. komorbiden) Störung nach ICD-10: Major Depression, Substanzabhängigkeit, psychotische Störung, bipolare Störung, Posttraumatische Belastungsstörung, Generalisierte Angststörung, Zwangsstörung, Essstörung, Panikstörung und Agoraphobie. Personen, die Kontrazeptiva einnehmen oder an einer Hyper- oder Hypothyreose leiden, werden nicht ausgeschlossen, dies aber als Variable bei der Auswertung mitberücksichtigt. Um weitere konfundierende Variablen zu minimieren, wurden die Kontrollprobanden der Experimentalgruppe in Alter und Geschlecht gematcht.

Zur Fallzahlplanung wird die Studie von Roelofs et al. (2009) herangezogen. Da die Veränderung der Kortisolausschüttung durch Veränderung der Kognition nach Therapie vorhergesagt werden soll beruht die Fallzahlbestimmung zur Regressionsberechnung auf folgenden Annahmen: Korrelation zwischen Veränderung der sozialphobischen Kognitionen und Veränderung der Kortisolausschüttung $r = 0.40$, Alpha Fehler $\alpha = .05$, Power $P = .80$. Daraus ergibt sich eine erforderliche Mindeststichprobengröße in der Patientengruppe von $n = 47$. Nimmt man zusätzlich fehlende Werte von 10 % an, ergibt sich $n = 52$. Diese Fallzahl wird auch für die Kontrollgruppe angenommen, woraus sich eine Gesamtzahl von $N = 104$ Personen ergibt.

In die Auswertung dieser Arbeit fließen insgesamt $N = 58$ ein, davon $n = 40$ Probanden in der Experimental- und $n = 18$ in der Kontrollgruppe. Für beide Gruppen wird

Geschlechtsverhältnis, Alter, BMI, soziodemografische Daten wie Bildung, Beschäftigungs- und Familienstand, psychiatrische Komorbiditäten und Schilddrüsenerkrankungen, die Einnahme von Kontrazeptiva und die Durchschnittswerte in der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) und dem Beck-Depression-Inventar (BDI) erhoben.

In der Experimentalgruppe liegt zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Anteil von Frauen bei 67.50 % ($n = 27$), das Durchschnittsalter bei $M = 32.12$ ($SD = 11.46$) und der durchschnittliche BMI bei $M = 22.37$ ($SD = 3.40$). Ein großer Teil gibt an (Fach)hochschulreife ($n = 21$, 52.50 %) oder einen (Fach)hochschulabschluss ($n = 13$, 32.50 %) zu haben. Eine abgeschlossene Lehre haben $n = 5$ (12.50 %) und eine Person geht noch zur Schule. Als derzeitigen Beschäftigungsstand geben $n = 22$ (55.00 %) der Probanden der Experimentalgruppe Student und $n = 13$ (32.50 %) Angestellte an. Ein geringer Teil befindet sich im Beamtenverhältnis ($n = 2$, 5.00 %), Selbstständigkeit ($n = 2$, 5.00 %) oder noch in der Schule ($n = 1$, 2.50 %). $n = 19$ (47.50 %) Personen sind ledig, $n = 11$ (27.50 %) ledig, aber in langfristigen Partnerschaften und $n = 9$ (22.50 %) verheiratet. Der Anteil der psychiatrischen Komorbiditäten liegt bei 10.00 % ($n = 4$) für eine Depression, 7.50 % ($n = 3$) für eine Angststörung und 2.50 % ($n = 1$) für beides. An einer Schilddrüsenerkrankung leiden $n = 5$ (12.50 %) Personen. 22.22 % ($n = 6$) der weiblichen Probandinnen der Experimentalgruppe geben an Kontrazeptiva einzunehmen.

Bei der Kontrollgruppe liegt zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Anteil der Frauen bei 61.11 % ($n = 11$), das Durchschnittsalter bei $M = 24.00$ ($SD = 3.12$) und der durchschnittliche BMI bei $M = 22.98$ ($SD = 3.10$). Die meisten der Teilnehmer geben an (Fach)hochschulreife ($n = 14$, 77.77 %) oder einen (Fach)hochschulabschluss ($n = 3$, 16.66 %) zu haben. Davon ist der größte Teil im Studium ($n = 14$, 77.77 %) und je $n = 1$ (5.55 %) Person im Angestellten- oder Beamtenverhältnis, in der Schule oder Ausbildung. Keine der Personen gibt an verheiratet zu sein; $n = 9$ (50.00 %) waren ledig und $n = 9$ (50.00 %) in langfristigen Partnerschaften. Lediglich eine Person leidet an einer milden Depression ($n = 1$, 5.55 %). Kontrazeptiva nehmen $n = 5$ (45 %) weiblichen Probandinnen der Kontrollgruppe ein.

Bei der Auswertung mittels t-test zeigen sich im LSAS und BDI hochsignifikante Gruppenunterschiede mit niedrigeren Durchschnittswerten für die Kontrollgruppe. Für den BDI liegt der Mittelwert bei $M = 3.10$ ($SD = 4.39$) in der Kontrollgruppe und bei $M = 10.43$ ($SD = 7.19$) in der Experimentalgruppe mit einem $p < .001$. Die störungsspezifische LSAS zeigt einen Mittelwert für die Kontrollgruppe von $M = 13.00$ ($SD = 13.92$) und $M = 59.68$ ($SD = 25.61$) für die Experimentalgruppe, wobei $p < .001$ ist.

Tabelle 1*Stichprobenbeschreibung der Experimental- und Kontrollgruppe*

	Gruppe		<i>t</i> / <i>X</i> ²	<i>df</i>	<i>p</i>
	Experimental- gruppe (<i>n</i> = 40)	Kontroll- gruppe (<i>n</i> = 18)			
Geschlecht					
- Weiblich <i>n</i> (%)	27 (67.50)	11 (61.11)	0.22	1	.64
- Männlich <i>n</i> (%)	13 (32.50)	7 (38.88)			
Alter <i>M</i> (<i>SD</i>)	32.12 (11.46)	24.00 (3.12)	2.95	56	.005
BMI <i>M</i> (<i>SD</i>)	22.37 (3.40)	22.98 (3.10)	-.64	56	.52
Bildung					
- Schüler <i>n</i> (%)	1 (2.50)	1 (5.55)			
- Abgeschlossene Lehre <i>n</i> (%)	5 (12.50)	0 (0.00)	5.79	4	.22
- (Fach)hochschulreife <i>n</i> (%)	21 (52.50)	14 (77.77)			
- (Fach)hochschulabschluss <i>n</i> (%)	13 (32.50)	3 (16.66)			
Beschäftigungsstand					
- Schüler <i>n</i> (%)	1 (2.50)	1 (5.55)			
- In Ausbildung <i>n</i> (%)	0 (0.00)	1 (5.55)			
- Student <i>n</i> (%)	22 (55.00)	14 (77.77)	8.24	5	0.14
- Angestellter <i>n</i> (%)	13 (32.50)	1 (5.55)			
- Beamter <i>n</i> (%)	2 (5.00)	1 (5.55)			
- Selbstständig <i>n</i> (%)	2 (5.00)	0 (0.00)			
Familienstand					
- Ledig <i>n</i> (%)	19 (47.50)	9 (50.00)			
- Verheiratet <i>n</i> (%)	9 (22.50)	0 (0.00)	6.34	3	.09
- Geschieden <i>n</i> (%)	1 (2.50)	0 (0.00)			
- Langfristige Partnerschaft <i>n</i> (%)	11 (27.50)	9 (50.00)			
Psychiatrischen Komorbiditäten					
- Depression <i>n</i> (%)	4 (10.00)	1 (5.55)	2.39	3	.49
- Angststörungen <i>n</i> (%)	3 (7.50)	0 (0.00)			
- beides <i>n</i> (%)	1 (2.50)	0 (0.00)			
Schilddrüsenerkrankungen <i>n</i> (%)	5 (12.50)	0 (0.00)	2.46	1	.12
Kontrazeptiva bei Frauen <i>n</i> (%)	6 (22.22)	5 (45.00)	1.32	1	.25

Fortsetzung Tabelle 1

	Gruppe		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Experimental- gruppe (<i>n</i> = 40)	gesunde Kontrollgruppe (<i>n</i> = 18)			
LSAS <i>M</i> (<i>SD</i>)	59.68 (25.61)	13.00 (13.92)	7.24	56	<.001
BDI <i>M</i> (<i>SD</i>)	10.43 (7.19)	3.10 (4.39)	3.95	56	<.001

3.2 Test- und Messinstrumente

Im Rahmen dieser Studie werden verschiedene standardisierte Instrumente verwendet. Zur Stressinduktion dient der Trier Sozialer Stresstest (TSST; Kirschbaum et al. 1993). Die selbsteingeschätzte Angst und Symptomschwere werden mittels verschiedener Fragebögen bestimmt, welche unter 3.2.2 nochmals beschrieben sind. Die Messungen finden jeweils zur gleichen Tageszeit zwischen 15 Uhr und 19 Uhr statt, um tagesrhythmische Schwankungen zu minimieren. Die Herzratenvariabilität wird dabei mit Hilfe einer Sportuhr der Firma Polar® mit entsprechendem Brustgurt erfasst. Die Bestimmung der Kortisolspiegel erfolgt aus Serumblutproben, welche zu insgesamt zehn Messzeitpunkten über eine periphere Venenverweilkanüle (PVK) abgenommen werden.

3.2.1 TSST

Der Trier Sozialer Stresstest (TSST) dient als standardisiertes Verfahren zur Induktion von moderatem psychologischem Stress unter Laborbedingungen (Kirschbaum et al. 1993, Kudielka et al. 2007). Der Test besteht aus einer Vorbereitungsphase, freier Rede und einer mathematischen Aufgabe (mentaler Arithmetik). Der TSST induziert gesteigerte Antworten von verschiedenen Hormonen wie ACTH, Kortisol, Wachstumshormon und Prolaktin. Bei anderen Hormonen (wie Luteinisierendes Hormon und Testosteron) können verringerte Spiegel nachgewiesen werden. Ebenfalls scheint es zu einem Anstieg der Herzrate zu kommen.

Im Rahmen dieser Studie absolvieren alle Probanden den TSST insgesamt viermal, davon zweimal vor einer Online-Gruppentherapie und zweimal danach jeweils an direkt aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Tageszeit zwischen 15 Uhr und 19 Uhr, um zirkadiane Schwankungen in der Kortisolausschüttung zu minimieren. Nach Anlage einer PVK (peripheren Venenverweilkanüle) erfolgt eine Ruhezeit, damit der Einfluss durch die Anlage des Zuganges möglichst geringgehalten wird. Der Proband wird durch den Versuchsleiter in

den mit Videokamera und Mikrofon vorbereiteten Raum geführt und erhält eine Einführung für die bevorstehende Aufgabe. Vor einem Gremium bestehend aus zwei Personen sollen die Vorbereitungszeit, die freie Rede und eine Kopfrechenaufgabe absolviert werden. Die einzelnen Elemente nehmen jeweils ca. fünf Minuten in Anspruch, somit beträgt die Gesamtzeit des TSST 15 Minuten. Am Ende entlässt das Gremium den Probanden aus dem Raum, wo er vom Versuchsleiter für die anschließende Ruhephase mit Datenerhebung in Empfang genommen wird.

Kirschbaum et al. (1993) erachten den TSST als sinnvolles Mittel zur Untersuchung der Kortisolantwort auf psychologische Stressstimulation bei Gesunden. Voraussetzung ist, dass die Elemente der freien Rede, mentalen Arithmetik, Beobachtung durch ein Publikum und die vorausgehende Wartezeit bzw. Vorbereitungszeit vorhanden sind. Allerdings gibt es verschiedene Faktoren, die die Kortisolausschüttung beeinflussen können (Kirschbaum et al. 1993). Obwohl die Ausschüttung von CRH bei beiden Geschlechtern gleich scheint, ist bei Männern ein höheres Kortisol messbar. Des Weiteren scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen, ebenso wie Nikotinkonsum, was zu geringeren Kortisolantworten führt. Der Einfluss der „Ich-Erwartung“ (engl. ego involvement) und der Erwartung negativer Konsequenzen auf die HPA-Achse ist schon länger bekannt (Mason 1968). Der TSST findet Anwendung in der Untersuchung der Stressreaktion gemessen an Kortisolreaktivität, Anstieg der Herzfrequenz und subjektiver Angst bei Probanden mit Sozialer Phobie (Petrowski et al. 2021, Vaccarino et al. 2015, Yoon und Joormann 2012, Klumbies et al. 2014). Hier sind bislang die Ergebnisse auf den TSST als Stressor inkonsistent. Sie reichen von einer verminderten Kortisolantwort bei Probanden mit Sozialer Phobie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Petrowski et al. 2021) über keine signifikanten Unterschiede (Klumbies et al. 2014) bis zu einer gesteigerten Antwort (Yoon und Joormann 2012, Roelofs et al. 2009). Der TSST hilft, die Mechanismen zu verstehen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung sozialer Phobie eine Rolle spielen, und kann zur Evaluierung von Interventionen und Behandlungen verwendet werden. Kurz gefasst lässt sich sagen, dass der TSST ein wertvolles Werkzeug in der Forschung zu sozialen Phobien ist, da er gezielt sozialen Stress induziert und es ermöglicht, die physiologischen und psychologischen Reaktionen der Betroffenen zu untersuchen.

3.2.2 Fragebögen

Die Symptomschwere und selbsteingeschätzte Angst werden durch verschiedene standardisierte Fragebögen erfasst, wie SCL-90-R und BDI-II oder den störungsspezifischen LSAS-Fragebogen. Für phobische Kognitionen wird die FNE-K genutzt und der PASA ermittelt das subjektive Stressniveau.

SCL-90-R (Franke und Derogatis 2002) ist eine Symptomcheckliste, in der insgesamt 90 Items auf einer Skala von 0 (= keine Beeinträchtigung) bis 4 (= starke Beeinträchtigung) erfasst werden, welche die von den Probanden selbst beurteilte psychische und körperliche Belastung widerspiegeln. Diese Aussagen werden in neun verschiedenen Skalen (z. B. Depressivität, Ängstlichkeit, phobische Angst) eingeordnet und als Skalenwert dargestellt. Dadurch ist es möglich einen Vergleich mit einer Normstichprobe durchführen.

Beim BDI-II (Beck-Depression-Inventar) müssen sich die Probanden bei 21 Items, welche den DSM-IV-Kriterien einer Major Depression entsprechen, entscheiden, welche der Antwortmöglichkeiten ihre Stimmung der letzten zwei Wochen inklusive des aktuellen Tages am besten beschreiben (Beck et al. 1996, Hautzinger et al. 2006). Beispielsweise wird dabei die Traurigkeit abgefragt von 0 = Ich bin nicht traurig bis 3 = Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

Die LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) soll die störungsspezifische Diagnostik der sozialen Phobie ergänzen (Liebowitz 1987, Stangier und Fydrich 2002). In diesem Fragebogen werden in 24 Items auf einer vierstufigen Skala (von 0 = kein/nie bis 3 = stark/fast immer) die Angst und das Vermeidungsverhalten in Interaktions- bzw. Leistungssituationen erfasst. Zusätzlich wird ein Gesamtwert bestimmt, welcher als Indikator für die Schwere der sozialen Phobie dient.

Mittels der FNE-K (Kurzskala Furcht vor negativer Evaluation) kann das Ausmaß phobischer Kognitionen ermittelt werden (Reichenberger et al. 2015). Hier werden insgesamt 12 Items auf einer fünfstufigen Likert-Skala (1 = überhaupt nicht charakteristisch bis 5 = äußerst charakteristisch für mich) von den Probanden eingestuft. Bei der Auswertung wird ein Summenwert zwischen 12 und 60 gebildet, wobei hohe Werte mit einer ausgeprägteren phobischen Kognition assoziiert sind.

Nach der Instruktion durch den Versuchsleiter und die eigenständige Vorbereitung im TSST wird das subjektive Stressniveau mit Hilfe des PASA (Primary Appraisal Secondary Appraisal) erfasst (Gaab 2009). Die Probanden beantworten nach Aufforderung des Gremiums die 16 Items, welche die erste Bewertung des Stressors (Gefahr, Herausforderung) und die zweite Bewertung (Selbstkonzept, Kontrollüberzeugung) in einem sechsstufigen Antwortformat abbilden. Daraus kann die individuelle Gesamtbelastung, der sogenannte Stressindex, ermittelt werden.

Der STAI (State-Trait Anxiety Inventory) dient der Beurteilung von Angstzuständen (Grimm 2009). Der Fragebogen wird von den Probanden in der Ruhephase vor dem TSST und direkt danach beantwortet. Er enthält zwei Skalen, die aus jeweils 20 Items bestehen und auf einer vierstufigen Likert-Skala beantwortet werden. Zum einen ist das die Zustandsangst (State Anxiety), welche die aktuelle Angst abbildet; zum anderen die Eigenschaftsangst (Trait

Anxiety), welche die allgemeine Neigung einer Person zur Ängstlichkeit und somit eine relativ stabile Eigenschaft misst. Die Punkte werden am Ende summiert, hohe Werte sind mit einer höheren Angst assoziiert. In der Forschung wird der STAI genutzt, um die Wirkung von Interventionen auf die Angst zu untersuchen.

Mit dem STAI bearbeiten die Probanden nach dem TSST die VAS (Visuelle Analogskala). Eine VAS ist ein schnelles Werkzeug, um subjektive Empfindungen quantitativ zu erfassen (Abend et al. 2014, Okitsu et al. 2014). Für die Bewertung von sozialer Phobie wird sie zur Messung der Intensität von Angst oder Unbehagen in sozialen Situationen verwendet. Die Skala ist eine horizontale Linie, die an den Enden mit extremen Zuständen beschriftet ist, beispielsweise „keine Angst“ und „extreme Angst“. Der Befragte markiert einen Punkt auf der Linie, der seiner Wahrnehmung der Angst in sozialen Situationen entspricht.

Die Vielfalt der beschriebenen Fragebögen ermöglicht eine umfassende und differenzierte Erfassung der sozialen Phobie. Jeder Fragebogen bietet spezifische Einblicke in unterschiedliche Aspekte der Symptomatik, was eine fundierte Diagnostik und individualisierte Therapieplanung und Evaluation des Therapieerfolges unterstützt.

3.2.3 Serumkortisol

Kortisol als Marker der HPA-Achse spiegelt das Stressniveau wider (Tsigos et al. 2020, Schmidt et al. 2019). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um Kortisol zu bestimmen. Die hier verwendeten Blutproben sind die etablierte Standardmethode, da präzise freies und gebundenes Kortisol bestimmt werden können, jedoch gleichzeitig die invasivste Methode. Weitere Möglichkeiten sind die Untersuchung von Speichel, Urin, Haare oder auch Tränenflüssigkeit. Jede Methode hat spezifische Einsatzgebiete und ist abhängig von der Fragestellung und Rahmenbedingungen.

Die Blutentnahmen erfolgen über eine periphere Venenverweilkanüle (PVK) zu zehn definierten Messzeitpunkten vor und nach TSST (-15 min, -1 min, +1 min, +10 min, +20 min, +30 min, +45 min, +60 min, +75 min, +105 min) in 7,5 ml Serumröhrchen. Diese Probenröhrchen sind mit Gerinnungsaktivatoren (silikat-beschichtetes Granulat) versetzt (Lichtinghagen und Schuff-Werner 2023). Nach einer vollständigen Koagulation, welche ca. 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur in Anspruch nimmt, kann nach einer anschließenden Zentrifugation das Serum gewonnen werden. Ein dem Röhrchen zugeführtes Gel trennt bei der Zentrifugation das Serum von den zellulären Bestandteilen des Vollblutes. Durch die vorige Koagulation sind im Gegensatz zum Plasma keine Gerinnungsfaktoren mehr enthalten. Die Zentrifugation erfolgt im institutseigenen Labor bei 20 Grad Celsius und 2500 G/RCF (relative Zentrifugalkraft) über zehn Minuten. Anschließend werden pro Probe fünfmal je 500 µl in

Tubes abpipettiert und bei -80 Grad Celsius eingefroren. Im Verlauf werden die Proben zur Analyse in das Labor „Dresden LabService GmbH“ verschickt.

Der Normwert für Kortisol im Plasma oder Serum liegt zwischen 4,82 und 19,5 µg/dl (Lichtinghagen und Schuff-Werner 2023) bzw. zwischen 132,94 nmol/l und 537 nmol/l. Bei der Auswertung werden die Reaktivität der Kortisolantwort auf den TSST und die Habituation von Experimentalgruppe und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Ebenfalls wird die Reaktivität vor und nach der Therapie betrachtet, um anhand physiologischer Parameter den Therapieerfolg messen zu können.

3.2.4 HRV

Die Herzratenvariabilität (HRV) wird als quantitativer Marker des autonomen Nervensystems erhoben (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Sie bezieht sich auf die Variation zwischen den Zeitabständen aufeinanderfolgender Herzschläge. Das Herz wird sowohl sympathisch, als auch parasympathisch (v.A. vagal) innerviert (Åhs et al. 2009). Der sympathische Einfluss führt zu einem Anstieg der Herzrate, der parasympathische Einfluss zu einer gegensätzlichen Wirkung. Verschiedenste Faktoren können die HRV beeinflussen wie Atmung, körperliche Aktivität, Stress und Schlaf. Eine höhere HRV ist oft Zeichen für ein anpassungsfähiges autonomes Nervensystem, wohingegen eine niedrige HRV auf Stress oder gesundheitliche Probleme hinweisen kann. Es gibt Hinweise für die Assoziation von Angststörungen mit einer niedrigeren HRV (Thayer et al. 1996). Es ist also denkbar, dass an der sozialen Phobie beteiligte Vorgänge auch eine verringerte HRV verursachen und somit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität darstellen (Bleil et al. 2008).

Im Rahmen dieser Studie wird die HRV mithilfe einer Sportuhr der Firma Polar® inklusive zugehörigem Brustgurt gemessen. Zu den Messzeitpunkten der Blutentnahmen werden an der Uhr Marker gesetzt und die Daten können über die Applikation von Polar® heruntergeladen werden. In der Auswertung dieser Arbeit wird die HRV nicht berücksichtigt.

3.3 Design

Bei dieser Studie handelt es sich um eine klinisch kontrollierte Studie mit einer Studienpopulation von $N = 104$. Dabei entfallen $n = 52$ auf die Experimentalgruppe mit Sozialer Phobie, bei denen der TSST und Datenerhebung jeweils zweimal vor und nach einer Online-Gruppentherapie erfolgt. Die Kontrollgruppe mit $n = 52$ durchläuft ebenfalls an zwei aufeinanderfolgenden Tagen den TSST und ein weiteres Mal nach Ablauf von einem Zeitraum

von drei Monaten, was der Therapiedauer der Experimentalgruppe entspricht. Im Folgenden werden die für alle Probanden geltenden Abläufe beschrieben.

3.3.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in psychiatrischen Ambulanzen, in Universitäten und Hochschulen, über Flyer sowie im privaten Umfeld. Zusätzlich wurde ein Social Media Account bei Instagram® (@soziale_phobie_mainz) eingerichtet, um dort über das Krankheitsbild der sozialen Phobie als auch die Studie und deren Ablauf zu informieren. Ferner bestand auf der Homepage (<https://studiesozialephobie.uni-mainz.de/>) die Möglichkeit sich zu informieren und bei Interesse Kontakt zum Team der Studie herzustellen. Alle Probanden erhalten nach Teilnahme an allen Laborterminen eine Aufwandsentschädigung.

Bei einem strukturierten diagnostischen Interview (DIPS; Margraf et al. 2021) werden die interessierten Personen auf Diagnosekriterien der sozialen Phobie gescreent. Für Probanden der Experimentalgruppe gilt es einen Cut-Off-Wert im LSAS von 30 Punkten zu erfüllen. Mit Probanden der Kontrollgruppe wird ebenfalls das diagnostische Interview (DIPS) durchgeführt und die Fragebögen (LSAS, SCL-90-R, BDI-II, FNE-K) ausgefüllt. Anschließend werden die eingeschlossenen Probanden zur Teilnahme an der Studie eingeladen, aufgeklärt und Termine für den TSST mit Datenerhebung vereinbart. Dies erfolgt an zwei aufeinanderfolgenden Nachmittagen in den Räumlichkeiten des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie der Johannes-Gutenberg Universität Mainz. Bei allen Teilnehmern werden folgende Kontrollvariablen erhoben: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Komorbiditäten und Einnahme von Kontrazeptiva. Die Durchführung der Interviews und das Einschließen der Probanden zur Studie übernehmen die Mitglieder des Teams der Therapeutengruppe. Die Terminvereinbarungen und Durchführung der Datenerhebung ist Aufgabe der medizinischen Doktoranden.

3.3.2 Ablauf

Der Ablauf der Labortermine ist an allen vier Testtagen nahezu gleich. Per E-Mail werden im Vorfeld durch die medizinischen Doktoranden passende Termine an zwei aufeinanderfolgenden Nachmittagen mit den Probanden vereinbart und nochmals über den Ablauf informiert. Die Testungen sollen dabei zwischen 15 Uhr und 19 Uhr erfolgen, um zirkadiane Schwankungen möglichst gering zu halten. Bei Ankunft im Institut nimmt der zuständige Versuchsleiter aus dem Team der medizinischen Doktoranden die Probanden in Empfang und führt sie in den vorbereiteten Ruheraum. Dort haben die Probanden die Möglichkeit sich auf einer Liege zu erholen. Sie werden im Vorfeld bereits darüber informiert,

alle sie aufwühlenden Tätigkeiten möglichst zu unterlassen und die Bildschirmzeit in den Ruhephasen gering zu halten. Der Versuchsleiter klärt nun nochmals über die Studie und die Anlage der peripheren Verweilkanüle (PVK) auf. Die Aufklärung muss von den Probanden und dem Versuchsleiter unterzeichnet werden. Anschließend erhält der Proband unter den aktuellen hygienischen Richtlinien eine PVK. Um eine mögliche Beeinflussung der Messwerte durch die Punktion zu minimieren, folgt eine Ruhezeit von insgesamt 75 Minuten bis zum TSST. In dieser Zeit soll der Proband erneut die Fragebögen inklusive des STAI beantworten. Außerdem werden nach einem vorigen Gerätetest die Sportuhr und der Brustgurt zur HRV-Messung angelegt. Die erste Messung, welche sowohl eine Blutentnahme als auch einen Marker der HRV-Aufzeichnung beinhaltet, erfolgt 15 Minuten vor TSST. Kurz vor dem TSST erklärt der Versuchsleiter die Durchführung der Taktatmung und bittet den Probanden diese über drei Minuten durchzuführen. Der Proband soll sich ausschließlich auf seine Atmung konzentrieren, indem er über fünf Sekunden einatmet und über fünf Sekunden wieder ausatmet. Nach einer weiteren Messung begleitet der Versuchsleiter den Probanden zum TSST-Raum und gibt eine Einführung für den nachfolgenden TSST, welcher unter 3.2.1 beschrieben ist.

Nach dem TSST nimmt der Versuchsleiter den Probanden wieder in Empfang, um ihn zurück in den Ruheraum zu begleiten. Zu acht weiteren definierten Messzeitpunkten werden in der folgenden Ruhezeit in Höhe von 105 Minuten Blutentnahmen gemacht und HRV-Marker gesetzt. Zusätzlich bearbeitet der Proband direkt nach TSST nochmals den STAI und die VAS. Am Ende jeden Testtages nach Verabschiedung der Probanden werden die Blutproben im Labor verarbeitet, die Daten der Uhr in die Applikation von Polar® übertragen, als Datei heruntergeladen und alle Unterlagen (Aufklärung, Ablaufprotokoll etc.) archiviert.

Am Ende des ersten Testtages informiert der Versuchsleiter den Probanden über die bestehende Schweigepflicht zum Ablauf im Labor und dem TSST. Der Ablauf an den anderen Testtagen ist analog und in Abbildung 2 dargestellt. Nach der dreimonatigen Therapie bzw. bei der Kontrollgruppe nach einem Zeitraum von drei Monaten werden die Probanden für zwei weitere Labortermine im Institut eingeladen. Wenn diese absolviert sind, werden sie abschließend über den TSST und dessen Hintergrund aufgeklärt.

Anhand standardisierter Protokolle zum Ablauf, dem TSST inklusive der Einführung und dem Blutprobenhandling wird die Vergleichbarkeit der Testungen und Datenerhebungen sichergestellt. Das Protokoll zum Ablauf ist im Anhang einsehbar.

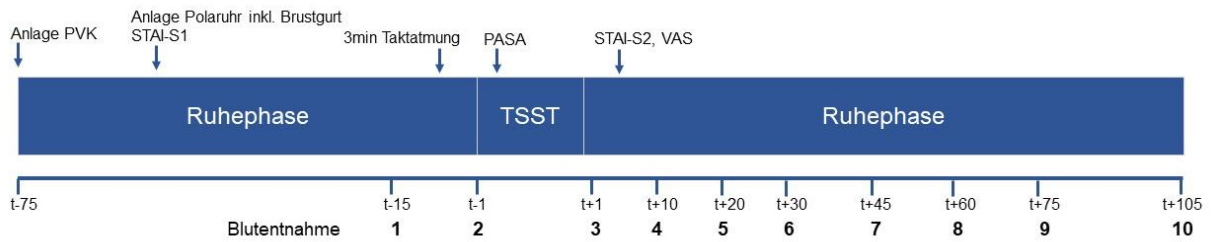


Abbildung 2: *Ablauf der Labortage*

3.3.3 Blutentnahmen und Aufbereitung

Nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Probanden erhalten sie zu Beginn des Testtages unter hygienischen Bedingungen durch Venenpunktion eine periphere Venenverweilkanüle. Dabei handelt es sich um eine grüne PVK mit einer Größe von 18 G (Gauge), einem Durchmesser von 1,3 mm und einer Länge von 45 mm. Zu den zehn Messzeitpunkten (-15 min, -1 min, +1 min, +10 min, +20 min, +30 min, +45 min, +60 min, +75 min, +105 min) werden darüber Blutproben abgenommen. Zu diesem Zweck entfernt die Versuchsleitung das Mandrin aus der PVK, entnimmt wenige Milliliter Blut in eine sterile 5 ml -Spritze und befüllt anschließend ein 7,5 ml – Serumröhrchen über einen Multiadapter. Nach der Blutentnahme wird die PVK mit 5 ml NaCl 0,9 % gespült und wieder mit einem Mandrin verschlossen. Diesen Vorgang wiederholt man bei jeder Blutentnahme. Die PVK wird nach der letzten Blutentnahme an jedem Testtag wieder entfernt.

Die Serumröhrchen werden nach eindeutiger Markierung in aufrechter Position für etwa 30 Minuten im Labor bei Raumtemperatur belassen. Dieser Zeitraum ist notwendig zur Koagulation, welche durch das silikat-beschichtete Granulat im Röhrchen angestoßen wird (Lichtinghagen und Schuff-Werner 2023). Am Ende des Testtages übernimmt die Versuchsleitung die Aufbereitung der Proben. Zu diesem Zweck werden sie bei 20 Grad Celsius und 2500 G/RCF (relative Zentrifugalkraft) über zehn Minuten zentrifugiert. Durch diesen Schritt wird das Serum von den zellulären Bestandteilen des Vollblutes durch eine Gelschicht getrennt. Unter Verwendung von Schutzkleidung, bestehend aus Kittel, Handschuhen und Schutzbrille, werden pro Blutprobe fünfmal 500 µl in die vorbereiteten, etikettierten Tubes / Aliquotes abpipettiert. Wenn dieser Schritt mit allen zehn Blutproben abgeschlossen ist, können die insgesamt 50 Tubes in den Freezer einsortiert und bei – 80 Grad Celsius eingelagert werden.

In der Labortabelle, in der jedem Tube eine eigene Identifikationsnummer (ID) zugewiesen ist, können bei Bedarf Anmerkungen zu Problemen bei der Blutentnahme, wie z. B. Temperaturabweichungen oder Ähnlichem, die vom Standardprotokoll abweichen,

hinzugefügt werden. In dieser Tabelle sind außerdem die Tube-IDs den anonymisierten Probanden-IDs für die Auswertung zugeordnet.

Die Analyse der Proben erfolgt nach Versand durch die Dresden LabService GmbH. Das Labor übersendet die anonymisierte Auswertung zurück, mit welcher dann die statistische Analyse erfolgen kann.

3.4 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wird Statistical Package für Social Sciences (IBM SPSS Statistics, IBM, New York) in der 27. Version mit einem Alpha-Fehler von $\alpha = .05$ verwendet. Fehlende Messwerte werden in einzelnen Fällen durch lineare Interpolation oder Extrapolation ersetzt. Berücksichtigt werden ausschließlich Probanden mit Datensätzen mit nur einem oder keinem fehlenden Messwert. Zur Berechnung des Baseline-Kortisol wird ein t-Test für unabhängige Stichproben der Kortisolwerte des ersten Messzeitpunktes (t-15 vor TSST) der Experimental- und Kontrollgruppe durchgeführt. Um die Gruppenunterschiede der Kortisolreaktivität zu analysieren, wird eine ANOVA (Varianzanalyse) für Messwiederholungen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe des ersten Testtages mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (Experimental- vs. Kontrollgruppe) und dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (t-15 bis t+105) durchgeführt. Zum Vergleich vor und nach der Online-Gruppentherapie wird anschließend eine weitere ANOVA zwischen Tag 1 (vor der Therapie) und Tag 3 (nach der Therapie) für die Probanden mit sozialer Phobie mit den Innersubjektfaktoren „Testtag“ (vor vs. nach Therapie) und „Zeit“ (t-15 bis t+105). Des Weiteren werden t-Tests berechnet für die Area under the Curve with respect to ground (AUCg), bei denen nochmals Vergleiche von Experimental- und Kontrollgruppe als auch vor und nach Therapie bei der Gruppe der Sozial Phobiker angestellt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich des Baseline-Kortisols der Experimental- und Kontrollgruppe

Beim Vergleich des Baseline-Kortisols, welches dem Messzeitpunkt t-15 vor TSST entspricht, der beiden Gruppen ergibt sich kein signifikanter Unterschied im t-Test. Wie in Tabelle 2 dargestellt liegt der Mittelwert in der Gruppe der Personen mit Sozialer Phobie bei $M = 97.35$ ($SD = 50.28$), in der Kontrollgruppe bei $M = 103.65$ ($SD = 55.24$) bei einem $p = .67$.

Tabelle 2

Baseline-Kortisol von Experimental- und Kontrollgruppe

	Gruppe		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Experimental- gruppe (<i>n</i> = 40)	Kontrollgruppe (<i>n</i> = 18)			
Kortisol in nmol/L <i>M</i> (<i>SD</i>)	97.35 (50.28)	103.65 (55.24)	-.43	56	.67

4.2 Vergleich der Kortisolreaktivität der Experimental- und Kontrollgruppe

Deskriptiv zeigt sich eine verringerte Kortisolreaktivität der Gruppe der Personen mit sozialer Phobie über die zehn Messzeitpunkte gegenüber der Kontrollgruppe, was in Tabelle 3 und Abbildung 3 veranschaulicht ist. In der ANOVA (Tabelle 4) ergibt sich ein signifikanter Effekt für den Innersubjektfaktor Zeit ($F = 25.01$, $p < .001$, $\eta P2 = .31$), allerdings nicht für den Zwischensubjektfaktor Gruppe ($F = 2.23$, $p = .14$, $\eta P2 = .04$) und die Interaktion Zeit*Gruppe ($F = 1.45$, $p = .17$, $\eta P2 = .03$). Somit kann kein statistisch signifikanter Unterschied in der Kortisolreaktivität zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Auch der t-Test der AUCg des Kortisol fällt nicht signifikant aus ($p = .15$) mit einer mittleren AUCg von 840.64 ($SD = 344.25$) in der Experimentalgruppe und 1013.21 ($SD = 542.01$) in der Kontrollgruppe (Tabelle 5).

Tabelle 3

Kortisol zu Messzeitpunkt $t-15$ bis $t+105$ von Experimental- und Kontrollgruppe.
Anmerkung: in nmol/L

Messzeitpunkt M (SD)	Gruppe	
	Experimentalgruppe ($n = 40$)	Kontrollgruppe ($n = 18$)
$t - 15$	97.35 (50.23)	103.66 (55.24)
$t - 1$	95.64 (53.81)	97.49 (53.78)
$t + 1$	112.68 (50.45)	141.85 (78.86)
$t + 10$	117.79 (54.95)	142.58 (78.12)
$t + 20$	109.00 (49.24)	131.44 (74.16)
$t + 30$	95.96 (45.47)	118.68 (67.58)
$t + 45$	84.55 (37.79)	107.82 (65.86)
$t + 60$	77.54 (33.36)	94.47 (58.11)
$t + 75$	70.08 (30.96)	82.66 (48.32)
$t + 105$	57.42 (24.66)	88.80 (86.24)

Tabelle 4

ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Zeit ($t-15$ bis $t+105$) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Experimental- vs. Kontrollgruppe)

	F	df	p	$\eta P2$
Zeit	25.01	9	<.001	.31
Gruppe	2.23	1	.14	.04
Zeit*Gruppe	1.45	9	.17	.03

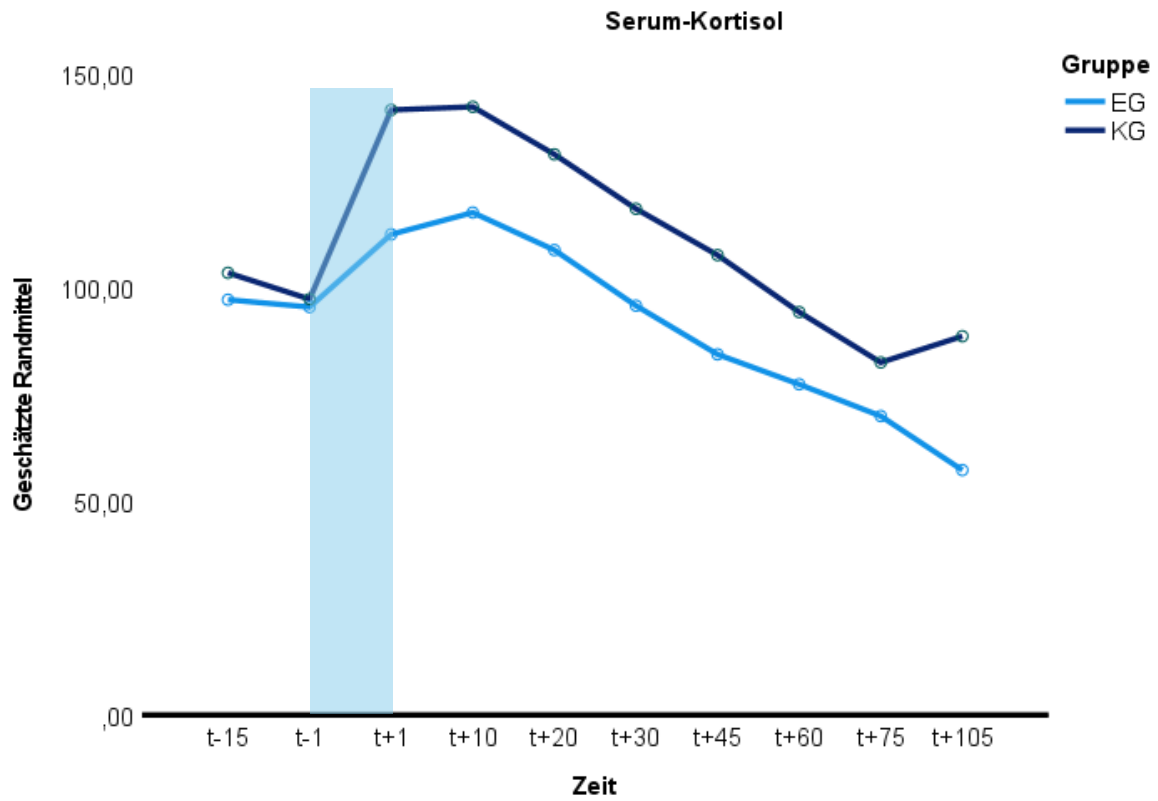


Abbildung 3: Plasma-Kortisol Experimental- vs. Kontrollgruppe. Anmerkung: blauer Balken entspricht TSST

Tabelle 5

AUCg Kortisol Experimental- und Kontrollgruppe

	Gruppe		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Experimental- gruppe (<i>n</i> = 40)	Kontrollgruppe (<i>n</i> = 18)			
AUCg Kortisol <i>M</i> (<i>SD</i>)	840.64 (344.25)	1013.21 (542.01)	-1.47	56	.15

4.3 Vergleich der Kortisolreaktivität der Experimentalgruppe vor und nach der Online-Gruppentherapie

Bei den Personen mit sozialer Phobie zeigt sich nach der Online-Gruppentherapie deskriptiv eine gesteigerte Kortisolreaktivität über die zehn Messzeitpunkte nach der Therapie gegenüber vor der Therapie (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4). In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der ANOVA dargestellt, in welcher sich ein signifikanter Effekt für den Innersubjektfaktor Zeit ($F = 42.62$, $p < .001$, $\eta P2 = .52$) erkennen lässt. Aber auch hier können keine signifikanten Effekte für den Innersubjektfaktor Testtag ($F = 1.91$, $p = .18$, $\eta P2 = .05$), die Interaktion Testtag*Zeit ($F = 1.15$, $p = .33$, $\eta P2 = .03$) und im t-Test für die AUCg ($p = .17$, siehe Tabelle 8) nachgewiesen werden. Es scheint somit kein signifikanter Unterschied in der Kortisolreaktivität vor und nach der Online-Gruppentherapie bei den Personen mit sozialer Phobie vorzuliegen.

Tabelle 6

Kortisol der Experimentalgruppe zu Messzeitpunkt t-15 bis t+105 vor und nach der Therapie.

Anmerkung: in nmol/L

Messzeitpunkt <i>M (SD)</i>	Testtag	
	Testtag 1 (vor Therapie)	Testtag 3 (nach Therapie)
t - 15	97.35 (50.23)	107.97 (60.83)
t - 1	95.64 (53.81)	102.80 (57.28)
t + 1	112.68 (50.45)	133.96 (91.35)
t +10	117.79 (54.95)	138.24 (72.12)
t + 20	109.00 (49.24)	121.78 (71.25)
t + 30	95.96 (45.47)	107.17 (63.49)
t + 45	84.55 (37.79)	97.17 (62.02)
t + 60	77.54 (33.36)	85.03 (52.05)
t + 75	70.08 (30.96)	76.28 (52.55)
t + 105	57.42 (24.66)	64.99 (49.83)

Tabelle 7

ANOVA für die Experimentalgruppe mit dem Innersubjektfaktor Testtag (vor vs. nach Therapie) und dem Innersubjektfaktor Zeit (t-15 bis t+105)

	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	ηP^2
Testtag	1.91	1	.18	.05
Zeit	42.62	9	< .001	.52
Testtag*Zeit	1.15	9	.33	.03

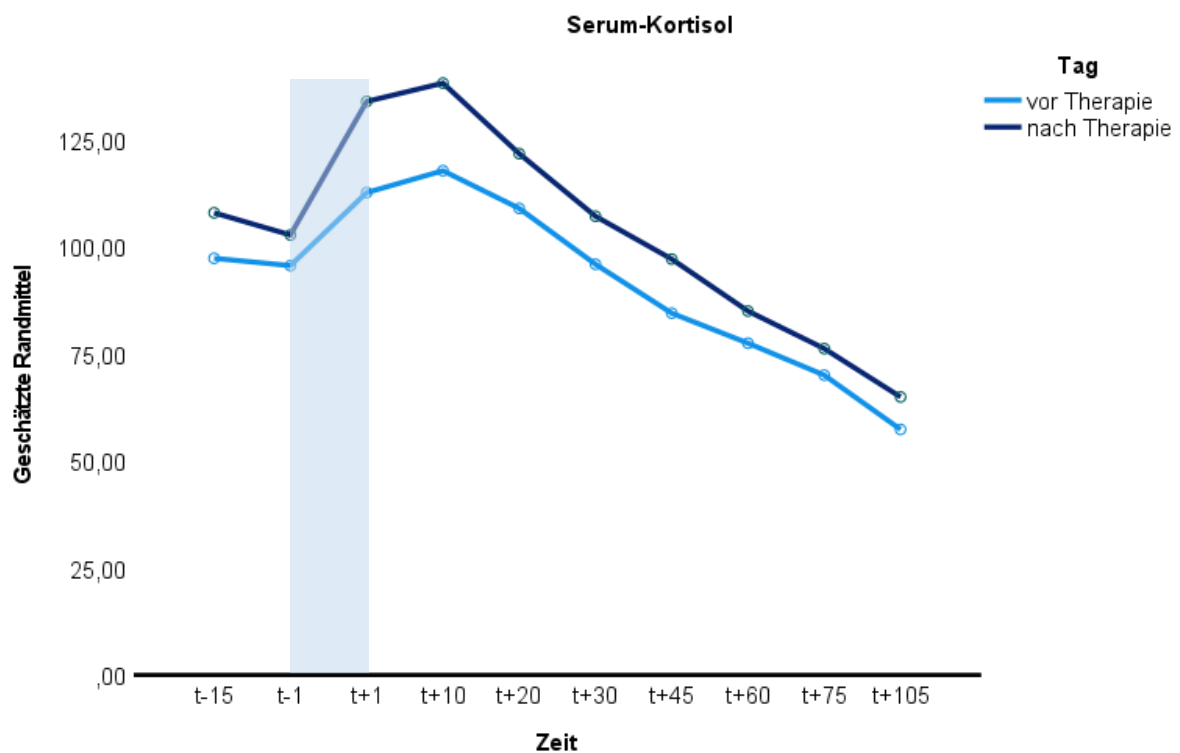


Abbildung 4: Plasma-Kortisol Experimentalgruppe vor vs. nach Therapie. Anmerkung: blauer Balken entspricht TSST

Tabelle 8

AUCg Kortisol Experimentalgruppe vor und nach Therapie

	Testtag		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Testtag 1 (vor Therapie)	Testtag 3 (nach Therapie)			
AUCg Kortisol <i>M</i> (<i>SD</i>)	840.64 (344.25)	948.89 (542.67)	-1.39	39	.17

5 Diskussion

Bei der sozialen Phobie handelt es sich um ein weit verbreitetes psychiatrisches Krankheitsbild, bei dem die Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als Teil des hormonellen Stresssystems eine Rolle zu spielen scheint (Fehm et al. 2005, Tsigos et al. 2020, Klumbies et al. 2014). Allerdings ist die Studienlage zur HPA-Achsen-Regulation bei sozialer Phobie bislang inkonsistent und reicht von einer Hyperresponsivität gemessen an den Kortisolkonzentrationen im Plasma oder Speichel (Roelofs et al. 2009, Condren et al. 2002, Furlan et al. 2001, Van West et al. 2008), über keine messbaren Unterschiede zwischen Personen mit sozialer Phobie und gesunden Kontrollgruppen (Levin et al. 1993, Beaton et al. 2006, Klumbies et al. 2014) bis hin zu einer Hyporesponsivität (Petrowski et al. 2021, Schommer et al. 2003). Die Heterogenität der Ergebnisse kann durch die unterschiedlichen verwendeten Stressoren und potenzielle konfundierende Variablen (wie Alter, Geschlecht, BMI und Komorbiditäten) erklärt werden. In dieser Arbeit wurde die Kortisolreaktivität von Personen mit sozialer Phobie ($n = 40$) und einer gesunden Kontrollgruppe ($n = 18$) analysiert. Bei allen Probanden wurden Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten und bei Frauen zusätzlich die Einnahme von Kontrazeptiva erhoben. Des Weiteren dienten die Skalen LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) und BDI (Beck Depressions-Inventar) als Nachweis für signifikante Gruppenunterschiede der störungsspezifischen Symptome der sozialen Phobie. Als standardisierter Stressor wurde in der Studie unter der Leitung von Prof. Dr. Katja Petrowski und Dr. Ileana Schmalbach der Trier Sozialer Stresstest (TSST; Kirschbaum et al. 1993, Kudielka et al. 2007) verwendet. An jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor und nach der Online-Gruppentherapie wurde der TSST mit den Probanden durchgeführt und dabei Serumblutproben zu insgesamt zehn Messzeitpunkten über eine periphere Venenverweilkanüle entnommen, welche aufbereitet und zu einem späteren Zeitpunkt analysiert wurden.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Auswertung zeigte sich im Baseline-Kortisol kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Kortisolreaktivität über die zehn Messzeitpunkte an Tag 1 deutete die deskriptive Auswertung zunächst auf eine verringerte Kortisolausschüttung der Personen mit sozialer Phobie gegenüber der gesunden Kontrollgruppe hin. Dies stellte sich aber in der Varianzanalyse als nicht signifikant dar. Die Hypothese einen Unterschied in der Kortisolreaktivität zwischen den Gruppen nachweisen zu können, konnte somit nicht bestätigt werden. Auch die AUC_g für Kortisol von Experimental- und Kontrollgruppe wies keinen signifikanten Unterschied auf.

Bei der Gegenüberstellung der Reaktivität der Personen mit sozialer Phobie vor und nach der Online-Gruppentherapie ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, womit auch die Hypothese der veränderten bzw. wieder steigenden HPA-Achsen-Aktivität als physiologische Stressantwort sich nicht bestätigte. Die deskriptiven Ergebnisse geben aber Hinweise darauf, dass mitunter die Kortisolreaktivität und somit die Aktivität der HPA-Achse nach der dreimonatigen Online-Gruppentherapie gesteigert ist im Vergleich zu vor der Therapie. Jedoch ließ sich für die AUC_G nach Therapie gegenüber vor Therapie ebenso keine Signifikanz darstellen.

Die Unterschiede im Kortisol über die Zeit war für beide Gruppen und an den unterschiedlichen Testtagen signifikant. Der TSST präsentierte sich demnach als effektives Mittel, um Veränderungen in der Kortisolreaktivität sowohl für die Probanden mit sozialer Phobie als auch für die gesunde Kontrollgruppe hervorzurufen.

5.2 Kortisolreaktivität bei sozialer Phobie gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe

In dieser Arbeit wurde die Kortisolreaktivität auf den TSST als Stressor von Personen mit sozialer Phobie ($n = 40$) und einer Kontrollgruppe ($n = 18$) gegenübergestellt. Dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden konnte, entspricht den Ergebnissen der hochstandartisierten Studie von Klumbies et al. (2014) mit einer größeren Studienpopulation (Soziale Phobie $n = 88$, Kontrollen $n = 78$), bei der ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in der physiologischen Stressantwort auf den TSST als Stressor ermittelt werden konnten. Im Kontrast dazu wurde in einigen anderen Studien eine veränderte Kortisolreaktivität festgestellt (z. B.: Roelofs et al. 2009, Condren et al. 2002, Furlan et al. 2001, Petrowski et al. 2021, Schommer et al. 2003). Dabei wurden jedoch teils keine standardisierten Stressoren wie der TSST verwendet (Furlan et al. 2001, Condren et al. 2002) oder Komorbiditäten und Medikamenteneinnahmen nicht überprüft (Levin et al. 1993, Beaton et al. 2006, Klumbies et al. 2014). Komorbiditäten, wie Panikstörungen, Posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen, können einen Einfluss auf die HPA-Achsenaktivität haben und dabei zu einer gedämpften Reaktivität führen (Yoon und Joormann 2012, Simeon et al. 2007, Petrowski et al. 2010). Die Studie, welche Grundlage dieser Arbeit ist, wurde nach den gleichen strengen Vorgaben wie bei Petrowski et al. (2021) unter Verwendung des TSST als standardisierten Stressor und Minimierung der konfundierenden Variablen wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Kontrazeptiva durchgeführt. In der genannten Studie konnte eine Hyporesponsivität der HPA-Achse auf den TSST als akuten Stressor bei Personen mit sozialer Phobie nachgewiesen werden (Petrowski et al. 2021), was in Einklang mit den

Erkenntnissen von Schommer et al. (2003) steht. In dieser Arbeit zeigt sich deskriptiv ebenfalls die Tendenz einer Hyporeaktivität der Kortisolsekretion, welche sich aber als nicht signifikant herausstellte. Unter der Annahme, dass möglicherweise eine Hyporesponsivität der HPA-Achse gemessen im Plasma-Kortisol auf einen akuten Stressor wie den TSST bei Personen mit einer sozialen Phobie vorliegt, könnte dies mit einer Adaptation auf wiederholten oder dauerhaften Stress erklärt werden (Heim et al. 2000, Schommer et al. 2003). Eine weitere mögliche Erklärung ist das „allostatic load model“ von McEwen (1998), wobei wiederholter Stress zu einer insuffizienten Anpassung auf eben diesen führt. Auf lange Sicht bewirken diese Mechanismen eine Kompensation der HPA-Achse mit einer vermutlich verringerten Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH, welche sich einer Dissoziation von Kortisol und ACTH im Serum darstellt (Bornstein et al. 2008, Petrowski et al. 2021). Da keine Unterschiede im Baseline-Kortisol gemessen werden konnten, handelt es sich am ehesten um eine spezifische Reaktion auf akuten psychischen Stress (Van West et al. 2008, Condren et al. 2002, Petrowski et al. 2021). Trotz fehlender signifikanter Ergebnisse könnte dies auf eine potenzielle Hyporesponsivität der HPA-Achse bei Personen mit sozialer Phobie als Reaktion auf den TSST hindeuten, was möglicherweise eine adaptive Antwort auf chronischen Stress darstellt und spezifisch bei akuten psychischen Stressoren auftritt.

5.3 Kortisolreaktivität bei sozialer Phobie nach einer Online-Gruppentherapie

Die Probanden mit sozialer Phobie erhielten eine dreimonatige Online-Gruppentherapie auf Grundlage der Kognitiven Verhaltenstherapie (Stangier et al. 2006b), welche als Behandlung der Wahl gilt mit Erfolgsraten von bis zu 90 % in Metaanalysen (Bandelow et al. 2015, Ruhmland und Margraf 2001). Für die Wirksamkeit des Online-Formats liegen ebenfalls sehr gute Nachweise vor (z.B.: Andrews et al. 2011, Andersson et al. 2014, Rad et al. 2024). In einigen Studien konnten signifikante Unterschiede in der HPA-Achsen-Regulation in Form der Kortisolreaktivität, -habituation oder des morgendlichen Kortisol-Peaks nachgewiesen werden bei Personen mit sozialer Phobie, welche eine KVT erhielten, gegenüber Probanden, welche keine Intervention oder nur eine medikamentöse Therapie bekamen (Asbrand et al. 2019, Manigault et al. 2019, Rosnick et al. 2016). Asbrand et al. (2019) untersuchten unter anderem die Kortisolreaktivität auf den TSST als physiologischen Parameter der Stressantwort bei Kindern mit sozialer Phobie und verglichen diese zwischen einer Gruppe, welche zwölf Einheiten einer KVT erhielt ($n = 29$), mit einer Wartelisten-Gruppe ($n = 26$). Zwar konnten keine Unterschiede in der Kortisolantwort gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe vor der Therapie ausgemacht werden, aber signifikante Abweichung zwischen der Interventionsgruppe (KVT) und der Wartelisten-Gruppe nach der Therapie. Die Kinder der

Warteliste zeigten eine gesteigerte Kortisolreaktivität, was als mögliche Sensibilisierung gegenüber Stress interpretiert wurde (Asbrand et al. 2019). Ähnliche Resultate erhielten Manigault et al. (2019) bei Erwachsenen mit sozialer Phobie: Die Interventionsgruppe präsentierte ein höheres Gesamtkortisol vor der Therapie verglichen mit einer Kontrollgruppe und eine deutliche Verminderung nach der KVT als mögliches Zeichen der Habituation. In dieser Arbeit konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in der Kortisolreaktivität bei den Personen mit sozialer Phobie nach der Online-Gruppentherapie erfasst werden. Dennoch stellte sich in der deskriptiven Auswertung im Kontrast zu den genannten Studien die Tendenz zu einer gesteigerten Kortisolantwort nach der Therapie dar. Dies könnte als potenzielle Normalisierung der Dysregulation der HPA-Achsen-Antwort auf akuten Stress interpretiert werden unter der Annahme, dass vor der Therapie eine Hyporesponsivität vorliegt (Petrowski et al. 2021). Mögliche Ursache für die Dysregulation der HPA-Achse sind adaptive Prozesse durch chronischen Stress mit einer verringerten Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH (Heim et al. 2000, Bornstein et al. 2008), welche reversibel scheinen. Die KVT, sowohl im klassischen als auch im Online-Format, ist eine wirksame Behandlungsmethode zur Minderung physiologischer Stressreaktionen bei sozialer Phobie und kann wohlmöglich zu einer Normalisierung der HPA-Achsen-Regulation beitragen.

5.4 Klinische Implikationen

Zwar konnten in dieser Untersuchung keine signifikanten Erkenntnisse zur HPA-Achsendysregulation in Form der Kortisolreaktivität auf den TSST als standardisierten Stressor gewonnen werden, jedoch deutet die Literatur auf die Relevanz der physiologischen Stressantwort bei sozialer Phobie hin. In einigen Studien sind Zeichen einer veränderten Kortisolreaktivität auf einen akuten psychologischen Stressor (wie den TSST) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu finden (Hyperresponsivität z. B.: Roelofs et al. 2009, Condren et al. 2002, Van West et al. 2008, Hyporesponsivität z. B.: Petrowski et al. 2021, Schommer et al. 2003). In dieser Auswertung zeigte sich deskriptiv die Tendenz einer verminderten Kortisolantwort auf den TSST bei Personen mit sozialer Phobie. Kortisol als Marker der physiologischen Stressantwort der HPA-Achse kann wichtige Hinweise für das Ausmaß der Dysregulation der hormonellen Antwort auf akuten Stress geben. Inwiefern das in Zusammenhang mit dem Therapieerfolg steht, ist noch unklar. Verschiedene Studien offenbarten Veränderungen in der HPA-Achsenregulation nach einer Kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Therapie (Asbrand et al. 2019, Manigault et al. 2019, Rosnick et al. 2016) und Hinweise auf die Möglichkeit zur Vorhersage des Therapieerfolges bzw. des Ausmaßes an sozialer Vermeidung anhand des Grades der Dysregulation (Wintermann et al. 2022, Dieleman et al. 2016, Roelofs et al. 2009). In dieser

Arbeit blieb allerdings der Vergleich vor und nach der Online-Gruppentherapie ohne Signifikanz. Deskriptiv präsentierten sich Hinweise auf eine gesteigerte Kortisolantwort nach der Therapie. Kortisol wird auch in Zukunft eine hohe Relevanz in der Forschung der sozialen Phobie haben, um ein besseres Verständnis der hormonellen Stressantwort auch im Zusammenhang mit der Therapie und der Abschätzung deren Erfolges gewinnen zu können. Das Hormon besitzt viele wichtige Aufgaben im Organismus, welche durch eine gestörte Regulation des Systems ins Ungleichgewicht geraten können mit schwerwiegenden gesundheitlichen Auswirkungen. Dabei seien als Beispiel der Energiestoffwechsel, die Immunregulation, Blutgerinnung und Interaktion mit weiteren Systemen wie der Schilddrüse, der Wachstumsachse und den Sexualhormonen zu nennen (Tsigos et al. 2020, Chrousos 2009). Dementsprechend ist die Homöostase der HPA-Achse von großer Bedeutung für die Gesundheit.

Der Trier Sozialer Stresstest erwies sich hier als effektives Mittel zur Stressinduktion sowohl bei sozialer Phobie als auch bei einer gesunden Kontrollgruppe mit signifikanten Effekten für die Zeit in der Kortisolreaktivität an den einzelnen Testtagen. Dies steht im Einklang mit anderen Studien in diesem Zusammenhang (Kirschbaum et al. 1993, Kudielka et al. 2007). Der TSST wird auch bei zukünftigen Studien in der Stressinduktion als standardisiertes Instrument Anwendung finden.

Diese Arbeit demonstriert, dass die Untersuchung der Kortisolreaktivität mittels des Trier Sozialer Stresstests (TSST) wertvolle Einblicke in die physiologische Stressantwort bei sozialer Phobie bieten kann, auch wenn signifikante Ergebnisse hier ausblieben. Die Tendenzen einer verminderten Stressantwort und die möglichen Veränderungen nach therapeutischer Intervention verdeutlichen das Potenzial des Kortisols als Marker für die Dysregulation der HPA-Achse.

5.5 Limitationen

Die Einschränkungen dieser Arbeit liegen überwiegend in der Stichprobengröße und dem Umfang der eingeschlossenen Daten. Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse zur vorigen Studie von Petrowski et al. (2021), welche nach den gleichen Vorgaben durchgeführt wurde, könnte darin zugrunde liegen, dass in diese Auswertung nur die Daten eines Testtages eingeflossen sind beim Vergleich der Experimental- und der Kontrollgruppe. In der genannten Studie wurden aber zwei aufeinanderfolgende Testtage mit TSST einbezogen. Des Weiteren fiel die Größe der Kontrollgruppe ($n = 18$) deutlich kleiner aus als die der Experimentalgruppe ($n = 40$), da zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Daten der weiteren Kontrollprobanden vorlagen. Zusätzlich unterschieden sich die Gruppen deutlich im

Durchschnittsalter, welches bei 32.12 ($SD = 11.46$) bei den Personen mit sozialer Phobie und bei 24.00 ($SD = 3.12$) in der Kontrollgruppe lag ($p = .005$). Die Power der Stichprobe war unter Umständen hier zu gering, um einen Effekt nachzuweisen.

In die Auswertung für den Vergleich vor und nach der Therapie flossen nur zwei der insgesamt vier Testtage mit ein, nämlich Testtag 1 vor der Therapie und Testtag 3 nach der Therapie. Durch die Tatsache, dass nicht alle erhobenen Daten in die Auswertung mit einbezogen wurden und sich auf den Vergleich nur zweier Testtage beschränkt wurde, kann ein möglicher Effekt verschleiert worden sein. Des Weiteren wurde im Gegensatz zu den Studien von Asbrand et al. (2019), Manigault et al. (2019) und Rosnick et al. (2016) keine Gegenüberstellung mit einer Kontrollgruppe erhoben, welche keine KVT erhielt, sondern lediglich für die gleiche Gruppe die Kortisolreaktivität vor und nach der Therapie.

Diese Limitationen verdeutlichen die Notwendigkeit der Auswertung dieser oder zukünftiger Studien mit größeren Stichproben und umfassenderer Datenerhebung, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu stärken und auf ihre Signifikanz zu überprüfen.

5.6 Ausblick

Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist noch unklar, ob eine veränderte Stressantwort der HPA-Achse im Zusammenhang mit unterschiedlichen Habituationsverläufen und dem Therapie-Outcome steht. In einer Studie bei Patienten mit Panikstörung konnte beispielsweise verdeutlicht werden, dass das Ausmaß der Kortisolhyporeaktivität das Therapie-Outcome beeinflusst (Wintermann et al. 2022). Ähnliches konnte in einer klinischen Studie mit sozial phobischen Kindern ($N = 152$) veranschaulicht werden: Je geringer die Kortisolreaktivität ist, desto geringer ist die Abnahme von depressiven Symptomen nach einer einjährigen KVT (Dieleman et al. 2016). Roelofs et al. (2009) konnten anhand des Grades der veränderten Kortisolreaktivität (hier Hyperresponsivität) das Ausmaß an sozialer Vermeidung vorhersagen. Die Kortisolreaktivität spielt möglicherweise eine bedeutende Rolle als Biomarker für den Verlauf und Erfolg psychotherapeutischer Interventionen.

Im weiteren Verlauf der Studie gilt es die hier gewonnenen Ergebnisse nochmal auf ihre Signifikanz zu überprüfen unter Einbezug aller vorliegender Daten und in Zusammenschau der gewonnenen Erkenntnisse zur Habituation der HPA-Achse, der Herzratenvariabilität und der Symptomschwere anhand verschiedener Fragebögen. Womöglich lässt sich dabei ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der HPA-Achsendysregulation und dem Therapieerfolg und -Outcome erkennen. Gleiches gilt für zukünftige Studien zur Stressantwort bei Personen mit sozialer Phobie. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf der klinischen Bedeutung einer potenziellen Normalisierung der HPA-Achsen-Dysregulation, insbesondere im Hinblick

auf die dauerhafte psychische Gesundheit, und der Überprüfung der Wirksamkeit der Online-KVT bei der Beeinflussung der physiologischen Stressreaktion liegen. In diesem Zusammenhang sollte zum einen die langfristige Stabilität der Therapieerfolge (vor allem des Onlineformats) und zum anderen das bessere Verständnis der Mechanismen der HPA-Achsen-Dysregulation und deren Reversibilität eine Rolle spielen. Zukünftige Forschungen könnten wertvolle Einblicke für eine gezielte und nachhaltige Behandlung der sozialen Phobie bieten und so zur Weiterentwicklung individualisierter therapeutischer Ansätze beitragen.

6 Zusammenfassung

Soziale Phobie ist ein häufiges psychisches Krankheitsbild, das mit einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) – dem hormonellen Stresssystem – in Verbindung gebracht wird. Die Forschung zur HPA-Achsen-Reaktivität bei sozialer Phobie ist jedoch widersprüchlich: Während einige Studien eine erhöhte Kortisolantwort (Hyperresponsivität) zeigen, deuten andere auf eine verminderte (Hyporesponsivität) oder gar keine Unterschiede zu gesunden Kontrollgruppen hin. Unterschiedliche Stressoren, methodische Ansätze und Variablen wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten könnten diese Ergebnisse beeinflussen.

Diese Arbeit untersuchte die Kortisolreaktivität von $n = 40$ Personen mit sozialer Phobie und $n = 18$ gesunden Kontrollen mithilfe des Trier Sozialen Stresstests (TSST), einem anerkannten standardisierten Stresstest. Die Probanden mit sozialer Phobie nahmen zusätzlich an einer dreimonatigen Online-Gruppentherapie auf Basis der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) teil. Kortisolmessungen wurden mittels Serumblutproben an jeweils zehn Messzeitpunkten an zwei aufeinanderfolgenden Testtagen vor und nach der Therapie durchgeführt, um unter anderem die Wirkung der Intervention auf die HPA-Achse zu analysieren.

6.1 Ergebnisse und Interpretation

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Kortisolreaktivität zwischen den Gruppen festgestellt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit einigen früheren Studien überein, die ebenfalls keine Unterschiede in der physiologischen Stressantwort zeigten. Es gibt jedoch andere Arbeiten, die eine Hyporesponsivität der HPA-Achse bei sozialer Phobie identifizierten, insbesondere wenn strenge Kontrollkriterien wie der TSST angewendet wurden. Die Hypothese, dass die KVT-basierte Therapie die HPA-Achsen-Reaktivität bei sozialphobischen Patienten verändert, konnte statistisch nicht belegt werden. Dennoch deuteten deskriptive Ergebnisse auf eine leichte Erhöhung der Kortisolantwort nach der Therapie hin, was als

Zeichen für eine mögliche Normalisierung interpretiert werden könnte. In anderen Studien wurde gezeigt, dass KVT bei sozialphobischen Probanden die Stressantwort verbessern kann und langfristig zur Normalisierung der HPA-Achse beiträgt. Der TSST bewies sich erneut als verlässliches Mittel zur Stressinduktion in der klinischen Forschung.

Die geringe Stichprobengröße, besonders bei der Kontrollgruppe, und das Fehlen von Messdaten der weiteren Testtage könnten die Ergebnisse eingeschränkt haben. Zukünftige Studien sollten größere Proben und eine längere Nachverfolgung einbeziehen, um den Einfluss der KVT auf die HPA-Achse und die Stabilität der Therapieerfolge umfassend zu bewerten.

Obwohl signifikante Ergebnisse ausblieben, zeigt diese Studie die Relevanz von Kortisol als Biomarker für die Stressantwort. Das bessere Verständnis der HPA-Achsen-Dysregulation könnte zur effektiveren Überprüfung der Wirksamkeit von Interventionen wie der KVT, der Entwicklung individuellerer, langfristig wirksamerer Behandlungsansätze und somit der psychischen Stabilität bei sozialer Phobie beitragen.

7 Literaturverzeichnis

- ABEND, R., DAN, O., MAOZ, K., RAZ, S. & BAR-HAIM, Y. 2014. Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 45, 447-453.
- ÅHS, F., SOLLERS III, J. J., FURMARK, T., FREDRIKSON, M. & THAYER, J. F. 2009. High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. *NeuroImage*, 47, 815-820.
- ANDERSON, E. R. & HOPE, D. A. 2009. The relationship among social phobia, objective and perceived physiological reactivity, and anxiety sensitivity in an adolescent population. *Journal of anxiety disorders*, 23, 18-26.
- ANDERSSON, G., CARLBRING, P., HOLMSTRÖM, A., SPARTHAN, E., FURMARK, T., NILSSON-IHRFELT, E., BUHRMAN, M. & EKSELIUS, L. 2006. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 74, 677.
- ANDERSSON, G., CUIJPERS, P., CARLBRING, P., RIPER, H. & HEDMAN, E. 2014. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry*, 13, 288-295.
- ANDREWS, G., DAVIES, M. & TITOV, N. 2011. Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 337-340.
- ANDREWS, G. & PETERS, L. 1998. The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 80 - 88.
- ANDREWS, G., PETERS, L., GUZMAN, A.-M. & BIRD, K. 1995. A comparison of two structured diagnostic interviews: CIDI and SCAN. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 29, 124-132.
- APPENZELLER, O. 1999. *Autonomic Nervous System. Part I. Normal Functions.* , Amsterdam, Elsevier Health Sciences.
- ASBRAND, J., HEINRICHS, N., NITSCHKE, K., WOLF, O. T., SCHMIDTENDORF, S. & TUSCHEN-CAFFIER, B. 2019. Repeated stress leads to enhanced cortisol stress response in child social anxiety disorder but this effect can be prevented with CBT. *Psychoneuroendocrinology*, 109.
- BALE, T. L. & VALE, W. W. 2004. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 525-557.
- BANDELOW, B., LICHTHE, T., RUDOLF, S., WILTINK, J. & BEUTEL, M. E. 2015. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265, 363-373.
- BANDURA, A. 1977. *Social Learning Theory*, Prentice Hall, Englewood Cliffs
- BANDURA, A. 1986. Social foundations of thought and action. *Englewood Cliffs, NJ*, 1986, 2.
- BEATON, E. A., SCHMIDT, L. A., ASHBAUGH, A. R., SANTESSO, D. L., ANTONY, M. M., MCCABE, R. E., SEGALOWITZ, S. J. & SCHULKIN, J. 2006. Low salivary cortisol levels among socially anxious young adults: Preliminary evidence from a selected and a non-selected sample. *Personality and Individual Differences*, 41, 1217-1228.
- BECK, A. T., EMERY, G. & GREENBERG, A. L. 1985. *Cognitive therapy and the emotional disorders*, New York, International University Press.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & BROWN, G. K. 1996. Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.
- BENKER, G., RAIDA, M., OLBRICHT, T., WAGNER, R., REINHARDT, W. & REINWEIN, D. 1990. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the 'sick euthyroid syndrome'. *Clinical endocrinology*, 33, 777-786.
- BERGER, M. H. 1999. *Psychiatrie und Psychotherapie*, München, Urban und Fischer.

- BERGER, T., HOHL, E. & CASPAR, F. 2009. Internet-based treatment for social phobia: a randomized controlled trial. *Journal of clinical psychology*, 65, 1021-1035.
- BERGHÄNDLER, T. & STIEGLITZ, R. D. V., NOORTJE 2007. Die soziale Phobie: Ätiologie, Diagnostik und Behandlung. *EMH Schweizerischer Aerzte-Verlag*, 7, 225–230.
- BIEDERMAN, J., HIRSHFELD-BECKER, D. R., ROSENBAUM, J. F., HÉROT, C., FRIEDMAN, D., SNIDMAN, N., KAGAN, J. & FARAONE, S. V. 2001. Further evidence of association between behavioral inhibition and social anxiety in children. *American journal of Psychiatry*, 158, 1673-1679.
- BLANCHARD, D. C., SAKAI, R. R., MCEWEN, B., WEISS, S. M. & BLANCHARD, R. J. 1993. Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behavioural brain research*, 58, 113-121.
- BLANCO, C., SCHNEIER, F. R., SCHMIDT, A., BLANCO-JEREZ, C. R., MARSHALL, R. D., SÁNCHEZ-LACAY, A. & LIEBOWITZ, M. R. 2003. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis. *Depression and anxiety*, 18, 29-40.
- BLEIL, M. E., GIANAROS, P. J., JENNINGS, J. R., FLORY, J. D. & MANUCK, S. B. 2008. Trait negative affect: toward an integrated model of understanding psychological risk for impairment in cardiac autonomic function. *Psychosomatic medicine*, 70, 328-337.
- BLÖSCHL, L. 2011. Verstärkung. *Verhaltenstherapiemanual*, 343-347.
- BORNSTEIN, S. R., ENGELAND, W. C., EHRHART-BORNSTEIN, M. & HERMAN, J. P. 2008. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19, 175-180.
- BRUCH, M. A., FALLON, M. & HEIMBERG, R. G. 2003. Social phobia and difficulties in occupational adjustment. *Journal of counseling psychology*, 50, 109.
- BUCK, M. 2010. Two-factor theory of learning: Application to maladaptive behavior. *Health Education: Contexts and Inspiration*, 21, 333-338.
- BURGUERA, B., MURUAIS, C., PEÑALVA, A., DIEGUEZ, C. & CASANUEVA, F. F. 1990. Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology*, 51, 51-58.
- BURSTEIN, M., HE, J.-P., KATTAN, G., ALBANO, A. M., AVENEVOLI, S. & MERIKANGAS, K. R. 2011. Social phobia and subtypes in the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement: prevalence, correlates, and comorbidity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50, 870-880.
- CARD, J. P., SWANSON, L. W. & MOORE, R. 2013. The hypothalamus: an overview of regulatory systems. In: SQUIRE, L. R., BERG, D., BLOOM, F. E., DU LAC, S., GHOSH, A. & SPITZER, N. C. (eds.) *Fundamental neuroscience*. Waltham Amsterdam: Academic Press Elsevier.
- CARLBRING, P., ANDERSSON, G., CUIJPERS, P., RIPER, H. & HEDMAN-LAGERLÖF, E. 2018. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*, 47, 1-18.
- CARLBRING, P., GUNNARSDÓTTIR, M., HEDENSJÖ, L., ANDERSSON, G., EKSELIUS, L. & FURMARK, T. 2007. Treatment of social phobia: randomised trial of internet-delivered cognitive-behavioural therapy with telephone support. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 123-128.
- CARPENTER, J. K., ANDREWS, L. A., WITCRAFT, S. M., POWERS, M. B., SMITS, J. A. & HOFMANN, S. G. 2018. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depression and anxiety*, 35, 502-514.
- CASPAR, F. 2004. Technological developments and applications in clinical psychology and psychotherapy: Introduction. *Journal of clinical psychology*, 60, 221-238.
- CHARNEY, D. S. & DEUTCH, A. 1996. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 10.
- CHROUSOS, G. 2000. The role of stress and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International Journal of Obesity*, 24, S50-S55.

- CHROUSOS, G. P. 1995. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332, 1351-1363.
- CHROUSOS, G. P. 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews endocrinology*, 5, 374-381.
- CLARK, D. & WELLS, A. 1995. A cognitive model of social anxiety. *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment*, 69-93.
- CLARK, D. M. 1995a. Social attitudes questionnaire. *Unpublished Manuscript, Department of Psychiatry, University of Oxford, UK.*
- CLARK, D. M. 1995b. Social behavior questionnaire. *Unpublished Manuscript, Department of Psychiatry, University of Oxford, UK.*
- CLARK, D. M. & EHLERS, A. 2002. Soziale Phobie: Eine kognitive Perspektive. In: STANGIER, U. & FYDRICH, T. (eds.) *Soziale Phobie und Soziale Angststörung*. Göttingen: Hogrefe.
- CLARK, D. M., EHLERS, A., MCMANUS, F., HACKMANN, A., FENNELL, M., CAMPBELL, H., FLOWER, T., DAVENPORT, C. & LOUIS, B. 2003. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 71, 1058.
- CLARK, D. M. & MCMANUS, F. 2002. Information processing in social phobia. *Biological psychiatry*, 51, 92-100.
- COLE, M., KALMAN, B., PACE, T., TOPCZEWSKI, F., LOWREY, M. & SPENCER, R. 2000. Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation. *Journal of neuroendocrinology*, 12, 1034-1042.
- CONDREN, R. M., O'NEILL, A., RYAN, M. C. M., BARRETT, P. & THAKORE, J. H. 2002. HPA axis response to a psychological stressor in generalised social phobia. *Psychoneuroendocrinology* 27, 693-703.
- CONNOR, K. M., DAVIDSON, J. R., CHURCHILL, L. E., SHERWOOD, A., WEISLER, R. H. & FOA, E. 2000. Psychometric properties of the Social Phobia Inventory (SPIN): New self-rating scale. *The British Journal of Psychiatry*, 176, 379-386.
- DALLMAN, M. F. 1993. Stress update: adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 4, 62-69.
- DAVIDSON, J. 2003. Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 65-71.
- DE BOER, S., KOOPMANS, S., SLANGEN, J. & VAN DER GUGTEN, J. 1990. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiology & behavior*, 47, 1117-1124.
- DE HOUWER, J. 2020. Revisiting classical conditioning as a model for anxiety disorders: A conceptual analysis and brief review. *Behaviour Research and Therapy*, 127, 103558.
- DIELEMAN, G. C., HUIZINK, A. C., TULEN, J. H., UTENS, E. M. & TIEMEIER, H. 2016. Stress reactivity predicts symptom improvement in children with anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 196, 190-199.
- EDELMANN, R. J. & BAKER, S. R. 2002. Self-reported and actual physiological responses in social phobia. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 1-14.
- ELENKOV, I. J. & CHROUSOS, G. P. 2007. Stress system–organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 13, 257-267.
- FALKAI, P., WITTCHEN, H.-U., DÖPFNER, M., GAEBEL, W., MAIER, W., RIEF, W., SAß, H. & ZAUDIG, M. 2020. *Diagnostische Kriterien DSM-5®[E-Book]*, Göttingen, Hogrefe.
- FALLER, H. & LANG, H. 2019. *Medizinische Psychologie und Soziologie [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- FARAVELLI, C., ZUCCHI, T., VIVIANI, B., SALMORIA, R., PERONE, A., PAIONNI, A., SCARPATO, A., VIGLIATURO, D., ROSI, S. & D'ADAMO, D. 2000. Epidemiology of social phobia: a clinical approach. *European Psychiatry*, 15, 17-24.
- FAUCHER, J., KOSZYCKI, D., BRADWEJN, J., MERALI, Z. & BIELAJEW, C. 2016. Effects of CBT Versus MBSR Treatment on Social Stress Reactions in Social Anxiety Disorder. *Mindfulness*, 7, 514-526.

- FEHM, L., HOYER, J., SCHNEIDER, G., LINDEMANN, C. & KLUSMANN, U. 2008. Assessing post-event processing after social situations: A measure based on the cognitive model for social phobia. *Anxiety, Stress, & Coping*, 21, 129-142.
- FEHM, L. & KNAPPE, S. 2011. Soziale Phobie. In: WITTCHEN, H.-U. & HOYER, J. (eds.) *Klinische Psychologie & Psychotherapie [E-Book]*. Berlin: Springer.
- FEHM, L., PELISSOLO, A., FURMARK, T. & WITTCHEN, H.-U. 2005. Size and burden of social phobia in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 453-462.
- FEHM, L. & WITTCHEN, H.-U. 2010. *Wenn Schüchternheit krank macht: ein Selbsthilfeprogramm zur Bewältigung sozialer Phobie*, Göttingen, Hogrefe Verlag
- FRANKE, G. H. & DEROGATIS, L. R. 2002. *SCL-90R: Symptom-Checkliste von LR Derogatis-Deutsche Version*, Göttingen, Beltz.
- FURLAN, P. M., DEMARTINIS, N., SCHWEIZER, E., RICKELS, K. & LUCKI, I. 2001. Abnormal salivary cortisol levels in social phobic patients in response to acute psychological but not physical stress. *Biological psychiatry*, 50, 254-259.
- FURMARK, T., CARLBRING, P., HEDMAN, E., SONNENSTEIN, A., CLEVBERGER, P., BOHMAN, B., ERIKSSON, A., HÅLLÉN, A., FRYKMAN, M. & HOLMSTRÖM, A. 2009. Guided and unguided self-help for social anxiety disorder: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 440-447.
- FURMARK, T., TILLFORS, M., MARTEINSDOTTIR, I., FISCHER, H., PISSIOTA, A., LÄNGSTRÖM, B. & FREDRIKSON, M. 2002. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of general psychiatry*, 59, 425-433.
- GAAB, J. 2009. PASA-Primary Appraisal Secondary Appraisal-Ein Fragebogen zur Erfassung von situations-bezogenen kognitiven Bewertungen. *Verhaltenstherapie*, 19, 114-115.
- GERRA, G., ZAIMOVIC, A., MASCETTI, G., GARDINI, S., ZAMBELLI, U., TIMPANO, M., RAGGI, M. & BRAMBILLA, F. 2001. Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 91-107.
- GERULL, F. C. & RAPEE, R. M. 2002. Mother knows best: effects of maternal modelling on the acquisition of fear and avoidance behaviour in toddlers. *Behaviour research and therapy*, 40, 279-287.
- GODART, N. T., FLAMENT, M. F., LECRUBIER, Y. & JEAMMET, P. 2000. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *European Psychiatry*, 15, 38-45.
- GOLDIN, P. R. & GROSS, J. J. 2010. Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion*, 10, 83.
- GRIMM, J. 2009. State-Trait-Anxiety Inventory nach Spielberger. Deutsche Lang-und Kurzversion. Methodenforum der Universität Wien. MF-Working Paper 2009/02.
- GRISSOM, N. & BHATNAGAR, S. 2009. Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiology of learning and memory*, 92, 215-224.
- GRISSOM, N., IYER, V., VINING, C. & BHATNAGAR, S. 2007. The physical context of previous stress exposure modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responses to a subsequent homotypic stress. *Hormones and behavior*, 51, 95-103.
- GROSSMAN, P., WILHELM, F. H., KAWACHI, I. & SPARROW, D. 2001. Gender differences in psychophysiological responses to speech stress among older social phobics: congruence and incongruence between self-evaluative and cardiovascular reactions. *Psychosomatic Medicine*, 63, 765-777.
- GUILLIAMS, T. G. & EDWARDS, L. 2010. Chronic stress and the HPA axis. *The standard*, 9, 1-12.
- HAUTZINGER, M., KELLER, F. & KÜHNER, C. 2006. *Beck depressions-inventar (BDI-II)*, Frankfurt, Harcourt Test Services.
- HEIDENREICH, T. & STANGIER, U. 2002. Störungsspezifische Diagnostik der sozialen Phobie. In: STANGIER, U. & FYDRICH, T. (eds.) *Soziale Phobie und Soziale Angststörung*. Göttingen: Hogrefe.

- HEIM, C., EHLERT, U. & HELLHAMMER, D. H. 2000. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 1-35.
- HEIMBERG, R., STEIN, M. B., HIRIPI, E. & KESSLER, R. 2000. Trends in the prevalence of social phobia in the United States: a synthetic cohort analysis of changes over four decades. *European Psychiatry*, 15, 29-37.
- HEIMBERG, R. G., BROZOVICH, F. A. & RAPEE, R. M. 2010. A cognitive-behavioral model of social anxiety disorder. In: HOFMANN, S. G. & DIBARTOLO, P. M. (eds.) *Social anxiety: Clinical, developmental, and social perspectives*. Massachusetts, USA: Academic Press.
- HEISER, N. A., TURNER, S. M., BEIDEL, D. C. & ROBERSON-NAY, R. 2009. Differentiating social phobia from shyness. *Journal of anxiety disorders*, 23, 469-476.
- HERMAN, J. P., FIGUEIREDO, H., MUELLER, N. K., ULRICH-LAI, Y., OSTRANDER, M. M., CHOI, D. C. & CULLINAN, W. E. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*, 24, 151-180.
- HERMANN, C. 2002. Neurobiologische Aspekte und lerntheoretische Grundlagen der sozialen Phobie. In: STANGIER, U. & FYDRICH, T. (eds.) *Soziale Phobie und soziale Angststörung*. Göttingen: Hogrefe.
- HOFMANN, S. G. 2007. Cognitive factors that maintain social anxiety disorder: A comprehensive model and its treatment implications. *Cognitive behaviour therapy*, 36, 193-209.
- HOLSBOER, F. & ISING, M. 2010. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual Review of Psychology*, 61, 81-109.
- HUDSON, J. L. & RAPEE, R. M. 2000. The origins of social phobia. *Behavior modification*, 24, 102-129.
- ITTEL, A., RAUFELDER, D. & SCHEITHAUER, H. 2014. Soziale Lerntheorien. In: AHNERT, L. (ed.) *Theorien in der Entwicklungspsychologie [E-Book]*. Berlin: Springer.
- JAFERI, A. & BHATNAGAR, S. 2007. Corticotropin-releasing hormone receptors in the medial prefrontal cortex regulate hypothalamic-pituitary-adrenal activity and anxiety-related behavior regardless of prior stress experience. *Brain Research*, 1186, 212-223.
- JAFERI, A., NOWAK, N. & BHATNAGAR, S. 2003. Negative feedback functions in chronically stressed rats: role of the posterior paraventricular thalamus. *Physiology & behavior*, 78, 365-373.
- KAGAN, J., REZNICK, J. S., CLARKE, C., SNIDMAN, N. & GARCIA-COLL, C. 1984. Behavioral inhibition to the unfamiliar. *Child development*, 2212-2225.
- KATZELNICK, D. J. & GREIST, J. H. 2001. Social anxiety disorder: an unrecognized problem in primary care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 11-16.
- KENDLER, K. S., KARKOWSKI, L. & PRESCOTT, C. A. 1999. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychological medicine*, 29, 539-553.
- KIRSCHBAUM, C., PIRKE, K.-M. & HELLHAMMER, D. H. 1993. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.
- KIRSCHBAUM, C., PRUSSNER, J. C., STONE, A. A., FEDERENKO, I., GAAB, J., LINTZ, D., SCHOMMER, N. & HELLHAMMER, D. H. 1995. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic medicine*, 57, 468-474.
- KLUMBIES, E., BRAEUER, D., HOYER, J. & KIRSCHBAUM, C. 2014. The reaction to social stress in social phobia: discordance between physiological and subjective parameters. *Plos one*, 9, e105670.
- KOSZYCKI, D., BENDER, M., SHLIK, J. & BRADWEJN, J. 2007. Randomized trial of a meditation-based stress reduction program and cognitive behavior therapy in generalized social anxiety disorder. *Behav Res Ther*, 45, 2518-26.
- KRÄMER, M., SEEFELDT, W. L., HEINRICHS, N., TUSCHEN-CAFFIER, B., SCHMITZ, J., WOLF, O. T. & BLECHERT, J. 2012. Subjective, autonomic, and endocrine reactivity

- during social stress in children with social phobia. *Journal of abnormal child psychology*, 40, 95-104.
- KUDIELKA, B., HELLHAMMER, D. & KIRSCHBAUM, C. 2007. Ten Years of Research with the Trier Social Stress Test - Revisited *In: HARMON-JONES, E. W., P (ed.) Social Neuroscience: Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*. New York: The Guildford Press.
- LEARY, M. R. 2001. Social anxiety as an early warning system: A refinement and extension of the self-presentation theory of social anxiety. *In: HOFMANN, S. G. & DIBARTOLO, P. M. (eds.) From social anxiety to social phobia: Multiple perspectives*. Boston: Allyn & Bacon.
- LEARY, M. R. & KOWALSKI, R. M. 1997. *Social anxiety*, Guilford Press.
- LEDOUX, J. E. 1995. Emotion: Clues from the brain. *Annual review of psychology*, 46, 209-235.
- LEIGH, E. & CLARK, D. M. 2018. Understanding social anxiety disorder in adolescents and improving treatment outcomes: Applying the cognitive model of Clark and Wells (1995). *Clinical child and family psychology review*, 21, 388-414.
- LÉPINE, J.-P. & LELLOUCH, J. 1995. Diagnosis and epidemiology of agoraphobia and social phobia. *Clinical Neuropharmacology*, 18, S15-S26.
- LEVIN, A. P., SAOUD, J. B., STRAUMAN, T., GORMAN, J. M., FYER, A. J., CRAWFORD, R. & LIEBOWITZ, M. R. 1993. Responses of "generalized" and "discrete" social phobics during public speaking. *Journal of Anxiety Disorders*, 7, 207-221.
- LICHTINGHAGEN, R. & SCHUFF-WERNER, P. 2023. *Klinische Chemie und Hämatologie für Dummies [E-Book]*, Weinheim, Germany, Wiley
- LIEB, R. & MÜLLER, N. 2002. Epidemiologie und Komorbidität der sozialen Phobie. *In: STANGIER, U. & FYDRICH, T. (eds.) Soziale Phobie und Soziale Angststörung*. Göttingen: Hogrefe.
- LIEB, R., WITTCHEN, H.-U., HÖFLER, M., FUETSCH, M., STEIN, M. B. & MERIKANGAS, K. R. 2000. Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Archives of general psychiatry*, 57, 859-866.
- LIEBOWITZ, M. R. 1987. Social phobia. *In: KLEIN, D. F. (ed.) Modern Trends in Psychiatry - Anxiety*. Basel: S.Karger AG.
- LIGHTMAN, S. L., WILES, C. C., ATKINSON, H. C., HENLEY, D. E., RUSSELL, G. M., LEENDERTZ, J. A., MCKENNA, M. A., SPIGA, F., WOOD, S. A. & CONWAY-CAMPBELL, B. L. 2008. The significance of glucocorticoid pulsatility. *European journal of pharmacology*, 583, 255-262.
- LIPSITZ, J. D. & SCHNEIER, F. R. 2000. Social phobia: Epidemiology and cost of illness. *Pharmacoeconomics*, 18, 23-32.
- MAGEE, W. J., EATON, W. W., WITTCHEN, H.-U., MCGONAGLE, K. A. & KESSLER, R. C. 1996. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 53, 159-168.
- MANIGAULT, A. W., SHOREY, R. C., HAMILTON, K., SCANLIN, M. C., WOODY, A., FIGUEROA, W. S., FRANCE, C. R. & ZOCCOLA, P. M. 2019. Cognitive behavioral therapy, mindfulness, and cortisol habituation: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 104, 276 - 285.
- MARGRAF, J., CWIK, J. C., VON BRACHEL, R., SUPPIGER, A. & SCHNEIDER, S. 2021. *Diagnostic interview for mental disorders. [DIPS Open Access: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen.]* [Online]. Bochum: Mental Health Research and Treatment Center, Ruhr-Universität Bochum. Available: <https://omp.ub.rub.de/index.php/RUB/catalog/view/172/149/972> [Accessed 04.09.2024].
- MARGRAF, J. & SCHNEIDER, S. 2009. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie [E-Book]*, Heidelberg, Springer.
- MASON, J. W. 1968. A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic medicine*, 30, 576-607.

- MASSION, A. O., DYCK, I. R., SHEA, M. T., PHILLIPS, K. A., WARSHAW, M. G. & KELLER, M. B. 2002. Personality disorders and time to remission in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59, 434-440.
- MATTICK, R. P. & CLARKE, J. C. 1998. Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behaviour research and therapy*, 36, 455-470.
- MAUSS, I., WILHELM, F. & GROSS, J. 2004. Is there less to social anxiety than meets the eye? Emotion experience, expression, and bodily responding. *Cognition and emotion*, 18, 631-642.
- MCEWEN, B. S. 1998. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*, 840, 33-44.
- MCEWEN, B. 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.
- MERIKANGAS, K. R. & ANGST, J. 1995. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 244, 297-303.
- MICHAEL, T. & EHLERS, A. 2008. Klassische Konditionierung als Erklärungsprinzip für klinisch bedeutsame Ängste. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 37, 221-230.
- MINEKA, S. & OEHLBERG, K. 2008. The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta psychologica*, 127, 567-580.
- MORGAN, H. & RAFFLE, C. 1999. Does reducing safety behaviours improve treatment response in patients with social phobia? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 503-510.
- MOWRER, O. H. 1951. Two-factor learning theory: summary and comment. *Psychological review*, 58, 350.
- NADER, N., CHROUSOS, G. P. & KINO, T. 2010. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21, 277-286.
- NESSE, R., BHATNAGAR, S. & ELLIS, B. 2016. Evolutionary origins and functions of the stress response system. In: FINK, G. (ed.) *Stress: Concepts, cognition, emotion, and behavior: Handbook of Stress*. Cambridge: Academic Press.
- NICOLAIDES, N. C., CHARMANDARI, E., KINO, T. & CHROUSOS, G. P. 2017. Stress-related and circadian secretion and target tissue actions of glucocorticoids: impact on health. *Frontiers in endocrinology*, 8, 70.
- OHAYON, M. M. & SCHATZBERG, A. F. 2010. Social phobia and depression: prevalence and comorbidity. *Journal of psychosomatic research*, 68, 235-243.
- OKITSU, H., SAWAMURA, J., NISHIMURA, K., SATO, Y. & ISHIGOOKA, J. 2014. A comparison of a patient-rated visual analogue scale with the Liebowitz Social Anxiety Scale for social anxiety disorder: A cross-sectional study. *Open Journal of Psychiatry*, 2014.
- OLFSON, M., GUARDINO, M., STRUENING, E., SCHNEIER, F. R., HELLMAN, F. & KLEIN, D. F. 2000. Barriers to the treatment of social anxiety. *American Journal of Psychiatry*, 157, 521-527.
- PAPADIMITRIOU, A. & PRIFTIS, K. N. 2009. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*, 16, 265-271.
- PAVLOV, I. P. 1927. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Oxford University Press*.
- PÉLISSOLO, A., ANDRE, C., PUJOL, H., YAO, S., SERVANT, D., BRACONNIER, A., ORAIN-PÉLISSOLO, S., BOUCHEZ, S. & LÉPINE, J. P. 2002. Personality dimensions in social phobics with or without depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 94-103.
- PETERMANN, U. 2009. Soziale Phobie In: PETERMANN, F. (ed.) *Fallbuch der Klinischen Kinderpsychologie [E-Book]*. 3 ed. Göttingen: Hogrefe.
- PETROWSKI, K., HEROLD, U., JORASCHKY, P., WITTCHEN, H.-U. & KIRSCHBAUM, C. 2010. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in

- patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 414-421.
- PETROWSKI, K., SCHMALBACH, I., STRUNK, A., HOYER, J., KIRSCHBAUM, C. & JORASCHKY, P. 2021. Cortisol reactivity in social anxiety disorder: A highly standardized and controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 123, 104913.
- PIET, J., HOUGAARD, E., HECKSHER, M. S. & ROSENBERG, N. K. 2010. A randomized pilot study of mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive-behavioral therapy for young adults with social phobia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 51, 403-410.
- PLEGER, M., SCHADE, C., DIEFENBACHER, A. & BURIAN, R. 2015. Akzeptanz-und Commitment Therapie (ACT). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*.
- QUAX, R. A., MANENSCHIJN, L., KOPER, J. W., HAZES, J. M., LAMBERTS, S. W., VAN ROSSUM, E. F. & FEELDERS, R. A. 2013. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 9, 670-686.
- RAD, H. S., GOODARZI, H., BAHRAMI, L. & ABOLGHASEMI, A. 2024. Internet-Based Versus Face-to-Face Cognitive-Behavioral Therapy for Social Anxiety Disorder: A Randomized Control Trial. *Behavior Therapy*, 55, 528-542.
- RAPEE, R. M. & HEIMBERG, R. G. 1997. A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behaviour research and therapy*, 35, 741-756.
- REICH, J. 2000. The relationship of social phobia to avoidant personality disorder: a proposal to reclassify avoidant personality disorder based on clinical empirical findings. *European Psychiatry*, 15, 151-159.
- REICHENBERGER, J., SCHWARZ, M., KÖNIG, D., WILHELM, F. H., VODERHOLZER, U., HILLERT, A. & BLECHERT, J. 2015. Angst vor negativer sozialer Bewertung: Übersetzung und Validierung der Furcht vor negativer Evaluation–Kurzsкала (FNE-K). *Diagnostica*, 62(3), 169-181.
- ROCHLEN, A. B., ZACK, J. S. & SPEYER, C. 2004. Online therapy: Review of relevant definitions, debates, and current empirical support. *Journal of clinical psychology*, 60, 269-283.
- ROELOFS, K., VAN PEER, J., BERRETTY, E., DE JONG, P., SPINHOVEN, P. & ELZINGA, B. M. 2009. Hypothalamus–pituitary–adrenal axis hyperresponsiveness is associated with increased social avoidance behavior in social phobia. *Biological psychiatry*, 65, 336-343.
- ROGATSKY, I. & IVASHKIV, L. 2006. Glucocorticoid modulation of cytokine signaling. *Tissue antigens*, 68, 1-12.
- ROSNICK, C. B., WETHERELL, J. L., WHITE, K. S., ANDREESCU, C., DIXON, D. & LENZE, E. J. 2016. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 84, 345-352.
- ROTONDO, F., BUTZ, H., SYRO, L. V., YOUSEF, G. M., DI IEVA, A., RESTREPO, L. M., QUINTANAR-STEPHANO, A., BERGZI, I. & KOVACS, K. 2016. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system. *Pituitary*, 19, 345-355.
- RUFER, M. & DELSIGNORE, A. 2013. Medikamentöse Behandlung der sozialen Phobie. In: ALSLEBEN, H. & HAND, I. (eds.) *Soziales Kompetenztraining: Leitfaden für die Einzel- und Gruppentherapie bei Sozialer Phobie [E-Book]*. Wien: Springer.
- RUHMLAND, M. & MARGRAF, J. 2001. Effektivität psychologischer Therapien von generalisierter Angststörung und sozialer Phobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie*, 11, 27-40.
- RUNGE, A. J., BEESDO, K., LIEB, R. & WITTCHEN, H.-U. 2008. Wie häufig nehmen Jugendliche und junge Erwachsene mit Angststörungen eine psychotherapeutische Behandlung in Anspruch? *Verhaltenstherapie*, 18, 26-34.
- SALZER, S., LEICHSENRING, F. & LEIBING, E. 2015. Manualisierte psychodynamische und kognitiv-behaviorale Therapie der Sozialen Phobie. *Psychotherapie im Dialog*, 36-39.
- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & BRANDES, R. 2019. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie [E-Book]*, Berlin, Springer-Lehrbuch.

- SCHNEIER, F. R., JOHNSON, J., HORNIG, C. D., LIEBOWITZ, M. R. & WEISSMAN, M. M. 1992. Social phobia: Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Archives of general psychiatry*, 49, 282-288.
- SCHOMMER, N. C., HELLHAMMER, D. H. & KIRSCHBAUM, C. 2003. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic medicine*, 65, 450-460.
- SIMEON, D., KNUTELSKA, M., YEHUDA, R., PUTNAM, F., SCHMEIDLER, J. & SMITH, L. M. 2007. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dissociative disorders, post-traumatic stress disorder, and healthy volunteers. *Biological psychiatry*, 61, 966-973.
- SKINNER, B. F. 1938. *The behavior of organisms: An experimental analysis*, New York, Appelton-Century-Crofts.
- STANGIER, U. 2016. New developments in cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Current psychiatry reports*, 18, 1-8.
- STANGIER, U., CLARK, D. M. & EHLERS, A. 2006a. *Soziale Phobie*, Göttingen, Hogrefe
- STANGIER, U. & FYDRICH, T. 2002. *Soziale Phobie und Soziale Angststörung: Psychologische Grundlagen, Diagnostik und Therapie [E-Book]*, Göttingen, Hogrefe Verlag
- STANGIER, U., HEIDENREICH, T., BERARDI, A., GOLBS, U. & HOYER, J. 1999. Die Erfassung sozialer Phobie durch die Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) und die Social Phobia Scale (SPS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28, 28-36.
- STANGIER, U., HEIDENREICH, T. & PEITZ, M. 2006b. *Soziale Phobien : ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*, Weinheim Beltz PVU.
- STANGIER, U., HEIDENREICH, T., PEITZ, M., LAUTERBACH, W. & CLARK, D. 2003. Cognitive therapy for social phobia: individual versus group treatment. *Behaviour research and therapy*, 41, 991-1007.
- STEIN, M. B., FUETSCH, M., MÜLLER, N., HÖFLER, M., LIEB, R. & WITTCHEN, H.-U. 2001. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Archives of general psychiatry*, 58, 251-256.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
- THAYER, J. F., FRIEDMAN, B. H. & BORKOVEC, T. D. 1996. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biological psychiatry*, 39, 255-266.
- THIAGARAJAN, A. B., GLEITER, C. H., MEFFORD, I. N., ESKAY, R. L. & NUTT, D. J. 1989. Effect of single and repeated electroconvulsive shock on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and plasma catecholamines in rats. *Psychopharmacology*, 97, 548-552.
- TILLFORS, M., FURMARK, T., MARTEINSDOTTIR, I., FISCHER, H., PISSIOTA, A., LÄNGSTRÖM, B. & FREDRIKSON, M. 2001. Cerebral Blood Flow in Subjects With Social Phobia During Stressful Speaking Tasks: A PET Study. *American Journal of Psychiatry* 158, 1220–1226.
- TOTH, I., NEUMANN, I. D. & SLATTERY, D. A. 2013. Social fear conditioning as an animal model of social anxiety disorder. *Current Protocols in Neuroscience*, Chapter 9, Unit9 42.
- TSIGOS, C. & CHROUSOS, G. P. 1994. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 23, 451-466.
- TSIGOS, C. & CHROUSOS, G. P. 2002. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research, Elsevier* 865– 871.
- TSIGOS, C., KYROU, I., KASSI, E. & CHROUSOS, G. P. 2020. *Stress: endocrine physiology and pathophysiology* [Online]. South Dartmouth: National Library of Medicine. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/> [Accessed 26.07.2024].
- TURNER, S. M., BEIDEL, D. C., DANCU, C. V. & STANLEY, M. A. 1989. An empirically derived inventory to measure social fears and anxiety: the Social Phobia and Anxiety

- Inventory. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1, 35-40.
- VACCARINO, O., LEVITAN, R. & RAVINDRAN, A. 2015. The cortisol response to social stress in social anxiety disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 14, 57-60.
- VAN AMERINGEN, M., MANCINI, C., FARVOLDEN, P. & OAKMAN, J. 2000. The neurobiology of social phobia: from pharmacotherapy to brain imaging. *Current Psychiatry Reports*, 2, 358-366.
- VAN WEST, D., CLAES, S., SULON, J. & DEBOUTTE, D. 2008. Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in prepubertal children with social phobia. *Journal of affective disorders*, 111, 281-290.
- VELDHUIS, J. D., IRANMANESH, A., ROELFSEMA, F., AOUN, P., TAKAHASHI, P., MILES, J. M. & KEENAN, D. M. 2011. Tripartite control of dynamic ACTH-cortisol dose responsiveness by age, body mass index, and gender in 111 healthy adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 2874-2881.
- VGONTZAS, A. N., ZOUMAKIS, M., BIXLER, E. O., LIN, H. M., PROLO, P., VELA-BUENO, A., KALES, A. & CHROUSOS, G. P. 2003. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2087-95.
- VON CONSRUCH, K. & STANGIER, U. 2021. *Ratgeber Soziale Phobie: Informationen für Betroffene und Angehörige*, Göttingen, Hogrefe
- VONCKEN, M. J., ALDEN, L. E. & BÖGELS, S. M. 2006. Hiding anxiety versus acknowledgment of anxiety in social interaction: Relationship with social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1673-1679.
- WAKE, S., VAN REEKUM, C. M. & DODD, H. 2021. The effect of social anxiety on the acquisition and extinction of low-cost avoidance. *Behav Res Ther*, 146, 103967.
- WATSON, J. B. & RAYNER, R. 1920. Conditioned emotional reactions. *Journal of experimental psychology*, 3, 1.
- WEILLER, E., BISSERBE, J.-C., BOYER, P., LEPINE, J.-P. & LECRUBIER, Y. 1996. Social phobia in general health care: an unrecognised undertreated disabling disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 168, 169-174.
- WELLS, A., STOPA, L. & CLARK, D. 1993. Social cognitions questionnaire. *Unpublished Manuscript, Department of Psychiatry, University of Oxford, UK*.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION. 2019a. *ICD-10-WHO Version* [Online]. Köln: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f40-f48.htm> [Accessed 25.07.2024].
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION. 2019b. *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (11. Revision)* [Online]. Genf. Available: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#2062286624> [Accessed 22.05.2024].
- WINTERMANN, G. B., NOACK, R., STEUDTE-SCHMIEDGEN, S. & WEIDNER, K. 2022. Cortisol response under low intensity exercise during cognitive-behavioral therapy is associated with therapeutic outcome in panic disorder-an exploratory study. *PLoS One*, 17, e0273413.
- WITTCHEN, H.-U. & BELOCH, E. 1996. The impact of social phobia on quality of life. *International clinical psychopharmacology*, 11, 15-23.
- WITTCHEN, H.-U., FUETSCH, M., SONNTAG, H., MÜLLER, N. & LIEBOWITZ, M. 2000. Disability and quality of life in pure and comorbid social phobia. Findings from a controlled study. *European Psychiatry*, 15, 46-58.
- WITTCHEN, H.-U. & JACOBI, F. 2004. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Themenheft 21 "Angststörungen". Berlin: Robert Koch-Institut.
- WITTCHEN, H.-U., PFISTER, H. & GARCZYNSKI, E. 1997a. *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*, Göttingen, Hogrefe.
- WITTCHEN, H.-U., STEIN, M. B. & KESSLER, R. C. 1999. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and comorbidity. *Psychological medicine*, 29, 309-323.

- WITTCHEN, H.-U., ZAUDIG, M. & FYDRICH, T. 1997b. *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*, Göttingen, Hogrefe.
- WITTERT, G. A., LIVESEY, J. H., ESPINER, E. A. & DONALD, R. A. 1996. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1015-1019.
- WONG, Q. J. & MOULDS, M. L. 2011. The relationship between the maladaptive self-beliefs characteristic of social anxiety and avoidance. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 42, 171-178.
- WÜST, S., ENTRINGER, S., FEDERENKO, I. S., SCHLOTZ, W. & HELLHAMMER, D. H. 2005. Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 591-598.
- YOON, K. L. & JOORMANN, J. 2012. Stress reactivity in social anxiety disorder with and without comorbid depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 121, 250-255.
- ZIMMERMAN, M., CHELMINSKI, I. & MCDERMUT, W. 2002. Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 187-193.

8 Anhang

Soziale Phobie-Studie – Ablaufprotokoll TSST

ID: _____ Geb. Jahr: _____ Datum _____

TSST-Gremium Person 1: _____ Person 2: _____
 Versuchsleitung: _____

Sosci-Code:			Uhrzeit (hh:mm:ss)	Stoppuhr- Zeit (hh:mm:ss)	Bemerkung
Allgemeine Begrüßung	MZP (HRV)	Begrüßung Einverständniserklärung!			
-75 min		Viggo legen + PolarUhr inkl. Gurt anlegen			Proband auf Liege!
Ruhephase		Anamnese- und STAI S1-Bogen			SoPho-Fragebogen 1 und 2 (Seite1)
-15 min		RR-Aufzeichnung starten		00:00:00	
	1.	1. Blutprobe Taktatmung für die HRV Messung erklären			+ Viggo Spülen
-4 min	2.	Start Taktatmung (3min)			5 Sek einatmen, 5 Sek ausatmen (über 3 Min)
-1 min	3.	Ende nach Taktatmung 2. Blutprobe			+ Viggo Spülen
Stressor: TSST (Dauer 15 min)	4. (Start TSST)	Vor Vorbereitung Uhrzeit! Vorbereitung (3 Min)			Uhrzeiten später nachtragen (stehen auf Gremium-Blätter)
		PASA Bogen (2 Min)			
	5.	Vor Rede Vor Rechnen Gespräch + Rechnen (10 Min)			
Ruhephase		Direkt nach TSST Uhrzeit!			
+1 min	6.	3. Blutprobe STAI S2 Bogen VAS Bogen			Proband auf Liege! + Viggo Spülen
+ 10 min	7.	4. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 20 min	8.	5. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 30 min	9.	6. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 45 min	10.	7. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 60 min	11.	8. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 75 min	12.	9. Blutprobe			+ Viggo Spülen
+ 105 min	13.	10. Blutprobe			+ Viggo Spülen
Verabschieden		Polar Gurt und Uhr zurück	-----	-----	Proben zentrifugieren, abpipettieren und ins Labor
		Schweigevereinbarung NACH letzter Probe	-----	-----	

9 Danksagung

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team der „SoPho“-Studie. Ohne die intensive Betreuung und Unterstützung sowie unserem großen Team aus medizinischen Doktoranden wäre die Durchführung der Studie und damit diese Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen fleißigen Korrekturleserinnen, die zum Glück oft einen anderen Blick auf die Zeilen hatten.

Und zum Schluss noch ein großes Dankeschön an meine Familie und meine Freunde, die immer an mich geglaubt und mich darin unterstützt haben Ärztin zu werden und nun auch einen Doktorgrad zu erlangen.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Hochschulausbildung

Dezember 2025	Approbation als Ärztin
November 2025	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3)
April 2024	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)
März 2021	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1 „Physikum“)

Promotion

seit 2021	Doktorandin an der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Katja Petrowski
-----------	--

Berufserfahrung

seit März 2026	Assistenzärztin am Zentrum für Innere Medizin Klinikum Werra-Meißner
2018 – 2024	Gesundheits- und Krankenpflegerin im Klinikum Werra-Meißner IMC/Intermediate Care

Berufsausbildung

2015 – 2018	Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin im Klinikum Werra Meißner Eschwege
-------------	--

Schulbildung

2015	allgemeine Hochschulreife
------	---------------------------