

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

Prädiktion der psychischen Symptomatik anhand von Haarcortisolkonzentrationen

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

Vorgelegt von

Sina Steffi Sailer, M.A.
aus Gelnhausen

Mainz, 2026

© [2026] [Sina Steffi Sailer]

Dieser Text ist lizenziert unter der Creative Commons Namensnennung - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz (CC-BY-ND-4.0).

Um eine Kopie dieser Lizenz zu sehen, besuchen Sie creativecommons.org.

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

1.Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Katja Petrowski, Universität Mainz

2.Gutachter: Prof. Dr. Melanie Jagla-Franke, Hochschule Neubrandenburg

Tag der Promotion: 14.04.2026

Gewidmet meiner geliebten Familie

„Nicht das Beginnen wird belohnt, sondern einzig und allein das Durchhalten.“

Katharina von Siena

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit bei Personenbezeichnungen das generische Maskulinum (z.B. Patient(en), Proband(en), Studienteilnehmer, etc.) gewählt. Nichtsdestotrotz beziehen sich sämtliche Angaben selbstverständlich auf alle Geschlechter sowie den nicht-binären Personenkreis.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I-III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1-32
1.1 Psychische Erkrankungen im somatischen Kontext	1-4
1.1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung psychischer Störungen	1-3
1.1.2 Begriffserklärung: „Psychische Störung“ - „Psychological distress“	4
1.2 Vorstellung ausgewählter psychischer Störungsbilder	4-9
1.2.1 Affektive Störungen	4-6
1.2.1.1 Major Depression, einzelne Episode	5
1.2.1.2 Major Depression, rezidivierend	5
1.2.1.3 Dysthyme Störung	5-6
1.2.2 Angst- oder furchtbezogene Störungen	6-9
1.2.2.1 Generalisierte Angststörung	6-7
1.2.2.2 Panikstörung	7
1.2.2.3 Agoraphobie	7-8
1.2.2.4 Posttraumatische Belastungsstörung	8-9
1.3 Ätiologie ausgewählter psychischer Störungen	9-32
1.3.1 Genetik und familiäre Transmission	10-11
1.3.1.1 Genetischer Hintergrund von Angst- und furchtbezogenen Störungen	10
1.3.1.2 Genetischer Hintergrund von affektiven Störungen	10-11
1.3.2 Lernprozesse	11-14
1.3.2.1 Lernprozesse bei Angst- und furchtbezogenen Störungen (kognitiv-behaviorale Modelle)	11-13
1.3.2.2 Lernprozesse bei affektiven Störungen (kognitiv-behaviorale Modelle)	13-14
1.3.3 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten	14-16
1.3.3.1 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten bei Angst- und furchtbezogenen Störungen	14-15
1.3.3.2 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten bei affektiven Störungen	15-16
1.3.4 Kognitiv-affektive Komponenten	16-17
1.3.4.1 Kognitiv-affektive Komponenten bei affektiven Störungen	16-17
1.3.4.2 Kognitiv-affektive Komponenten bei Panik- und Angststörungen	17
1.3.5 Soziodemographische Einflüsse	17-20
1.3.5.1 Psychosoziale Stressoren und Lebensereignisse („Stressful Life Events“)	18-19
1.3.5.2 Alter	19
1.3.5.3 Geschlechterunterschiede	19-20
1.3.5.1 Komorbiditäten	20

1.4 Begriffserklärung: „Stress“ und dessen Bedeutung für Körper und Psyche	20-32
1.4.1 Psychobiologische Stress-Modelle	21-29
1.4.1.1 Allgemeines Adaptationssyndrom nach Selye	21-23
1.4.1.2 Psychoendokrines Stressmodell nach Henry	23-24
1.4.1.3 Hämostase-Allostase-Modell nach McEwen	24-26
1.4.1.4 Coping-Modell nach Lazarus	26-28
1.4.1.5 Das Diathese-Stress-Modell	28-29
1.4.2 Das endokrine Stresssystem des Menschen	29-32
1.4.2.1 Kurzfristiges Stresssystem	30
1.4.2.2 Langfristiges Stresssystem	30-32
1.4.2.3 Das Gehirn als Bindeglied	32
2 Literaturdiskussion	33-41
2.1 Haare - Langzeitparameter des Cortisolhaushaltes	33-35
2.2 Psychische Symptome im Rahmen einer gestörten HPA-Regulation	35-40
2.2.1 Hypercortisolämie	36
2.2.2 Hypocortisolämie	37
2.2.3 Bedeutung der Haarcortisolkonzentration (HCC) als Biomarker für Stressregulation und Prädiktor psychischer Störungen	37-40
2.2.3.1 Depressionen	38
2.2.3.2 PTBS, Panik- und Angststörungen	38-40
2.3 Herleitung der Studienhypothesen	40-41
2.4 Zielsetzung	41
3 Material und Methoden	42-50
3.1 Stichprobenbeschreibung	42-44
3.1.1 Das Studiendesign	42
3.1.2 Screening der Studienteilnehmer	42-44
3.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	43
3.1.2.2 Patientengruppe	43
3.1.2.3 Kontrollgruppe	43-44
3.2 Materialien und Erhebungsinstrumente	44-50
3.2.1 Symptom-Checkliste (SCL-27)	44
3.2.2 Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS-9)	45
3.2.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) und Trauma History Questionnaire (THQ)	45
3.2.4 Patient Health Questionnaire (PHQ-D)	46
3.2.5 Fragebogen zu Gesundheit und Wohlbefinden	46
3.2.6 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV) und Panik- und Agoraphbieskala (PAS)	47
3.2.7 Haarprotokoll und Haarproben	47-49
3.2.7.1 Materialien zur Haarprobenentnahme	47-48
3.2.7.2 Durchführung der Haarprobenentnahme	48-49
3.2.7.3 Labormethoden und HCC-Bestimmung	49

3.2.8	Structured Clinical Interview (SCID-5-CV)	49-50
4	Ergebnisse	51-56
4.1	Vorbereitende statistische Analyse	51-52
4.1.1	Berechnung der Mittelwertindizes	51
4.1.2	Reliabilitätsanalysen	51
4.1.3	Deskriptive Statistiken	52
4.2	Prüfung der Voraussetzungen	52-53
4.2.1	Normalverteilung	52
4.2.2	Ausreißeranalyse	53
4.3	Hypothesentestung	53-55
4.3.1	H1: Gruppenunterschiede im Haarcortisol	53-54
4.3.2	H2: Zusammenhang Haarcotisol und schwere psychische Belastung	54-55
4.3.3	H3: Stabilität der PAS-Werte zwischen den Zeitpunkten T1 und T2	55
4.4	Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse	55-56
5	Diskussion	57-61
5.1	Diskussion der Methoden	57-58
5.2	Diskussion der Proben und möglichen Confounder	58-60
5.2.1	Alter	59
5.2.2	Geschlecht	59
5.2.3	Metabolische Parameter	59
5.2.4	Haarwaschfrequenz	59
5.2.5	Haarbehandlungen	59
5.2.6	Ethnizität und Haarstruktur	60
5.2.7	Sozioökonomischer Status	60
5.2.8	Rauchen und Alkohol	60
5.2.9	Medikamente	60
5.3	Diskussion der statistischen Ergebnisse und Zukunftsausblick	60-61
6	Zusammenfassung	62-63
7	Literaturverzeichnis	64-82
8	Danksagung	83
9	Tabellarischer Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Agoraphobic Cognitions Questionnaire
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon, Corticotropin
ADH	Antidiuretisches Hormon, (Arginin-)Vasopressin, AVP
AKV	Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung
AL	Allostatic Load, allostatistische Belastung
ANS	autonomes Nervensystem
AUC	Area under the curve (Fläche unter einer Plasmakonzentration-Zeit-Kurve zur Darstellung des Zeitverlaufs der Konzentration eines Stoffes im Blutplasma)
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
BSQ	Body Sensations Questionnaire
bzw.	beziehungsweise
CAR	Cortisol-Awakening-Response (Cortisol-Wachreaktion)
CBG	Transcortin, „Corticosteroid binding globulin“
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPU	Chest Pain Unit
CRH	Corticoliberin, Corticotropin-Releasing-Hormon
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DALYs	disability-adjusted life years (= Maß zur Quantifizierung einer krankheitsbedingten Belastung in Bezug auf die Gesellschaft)
DEX-CRH	Dexamethason-Corticotropin-Releasing-Hormon
DSM-55	Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (psychiatrisches Klassifikationssystem)
EBC	European Brain Council
ECNP	European College of Neuropsychopharmacology
EM	Erwerbsminderungsrente
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
etc.	et cetera (und weitere/s)
et al.	et alii/ aliae/ alia (und andere)
GRE	glucocorticoid response elements
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HCC	hair cortisol concentration (Haarcortisolkonzentration)
HIV	Human immunodeficiency virus

HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD-11	11. Auflage des International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (medizinisches Klassifikationssystem)
inkl.	inklusive
LIA	kommerzielle kompetitive Lumineszenzimmunoassays
M	Mittelwert
max.	maximal
ment.	mental/e/er/es
MI	Mobility Inventory
mind.	mindestens
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
N	Größe der Stichprobe
n. a.	nicht angegeben, not available (nicht verfügbar)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
o.ä.	oder ähnliche/r/s
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PHQ-9	Patient Health Questionnaire mit neun Items
PHQ-D	Patient Health Questionnaire
POMC	Proopiomelanocortin
psych.	psychisch/e/er/es
PTBS/ PTSD	posttraumatische Belastungsstörung/ post-traumatic-stress-disease
SCID	Structured Clinical Interview
SCID-5-CV	SCID bezogen auf das aktuelle DSM-5 in der Clinical Version
SCL	Symptom-Checkliste
SD	Standardabweichung
SF-20	20-Item Short Form Survey
SPSS	Statistical Package für Social Sciences (Analyse-Tool/ Software des Technologieunternehmens IBM (International Business Machines Corporation))
SSCS	Screeningskala zum chronischen Stress
sog.	sogenannte/r/s
THQ	Trauma History Questionnaire

TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
u.	und
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNA	Zentrale Notaufnahme

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite DALYs für psychische Erkrankungen 2019

Abbildung 2: EM-Rentenzugänge nach ausgewählten Diagnosegruppen

Abbildung 3: Neuzugänge in Erwerbsminderungsrenten nach ausgewählten Diagnosegruppen 1995-2020

Abbildung 4: Zwei-Faktoren-Modell (nach Mowrer)

Abbildung 5: Circulus vitiosus der Angst

Abbildung 6: Verstärkungstheoretisches Modell (nach Lewinsohn)

Abbildung 7: Modell der dysfunktionalen Kognitionen und Schemata (nach Beck)

Abbildung 8: Modell der erlernten Hilflosigkeit (nach Seligman)

Abbildung 9: Geschlechtsunterschiede in der Verbreitung psychischer Störungen

Abbildung 10: Schichtspezifische Unterschiede in der Verbreitung psychischer Störungen

Abbildung 11: Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms

Abbildung 12: Psychoneuroendokrines Stressmodell

Abbildung 13: Vier Typen der allostatischen Belastung

Abbildung 14: Das transaktionale Stressmodell

Abbildung 15: Das revidierte transaktionale Belastungsbewältigungs-Modell

Abbildung 16: Vulnerabilitäts-Stress-Modell psychischer Störungen

Abbildung 17: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA)

Abbildung 18: Hormonelle Stressantworten

Abbildung 19: Mögliche Mechanismen der Cortisol-Inkorporation ins Haar und die retrospektive Reflexion der der Langzeit-Cortisolsekretion

Abbildung 20: Anleitung zur Schlaufenherstellung

Abbildung 21: Anleitung zur Haarprobenentnahme

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die zwei Achsen der physiologischen Stressreaktion

Tabelle 2: Das Allgemeine Adaptationssyndrom

Tabelle 3: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Untersuchungsmethoden bei der Messung von Cortisol

Tabelle 4: Kennwerte zur Dichotomisierung der Skalen der SCL-27

Tabelle 5: Interpretation des Summenwertes (Einordnung des Schweregrades der Depressivität)

Tabelle 6: Interpretation des Summenwertes (Einordnung des Schweregrades der Panik- und Agoraphobiesymptomatik)

Tabelle 7: Demografische Merkmale der Stichprobe getrennt nach Gruppen

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Psychische Erkrankungen im somatischen Kontext

1.1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung psychischer Störungen

Im Auftrag des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Amsterdam und des European Brain Council (EBC) Kopenhagen wurde im Jahre 2010 die bis heute weltweit größte Untersuchung zur psychischen Gesundheit durchgeführt. Demnach sind auf europäischer Ebene bei unklarer Dunkelziffer wenigstens 164,8 Mio. Menschen ($\triangleq$ ca. 38,2 % der Bevölkerung) von einer psychischen Erkrankung betroffen (Wittchen et al. 2011).

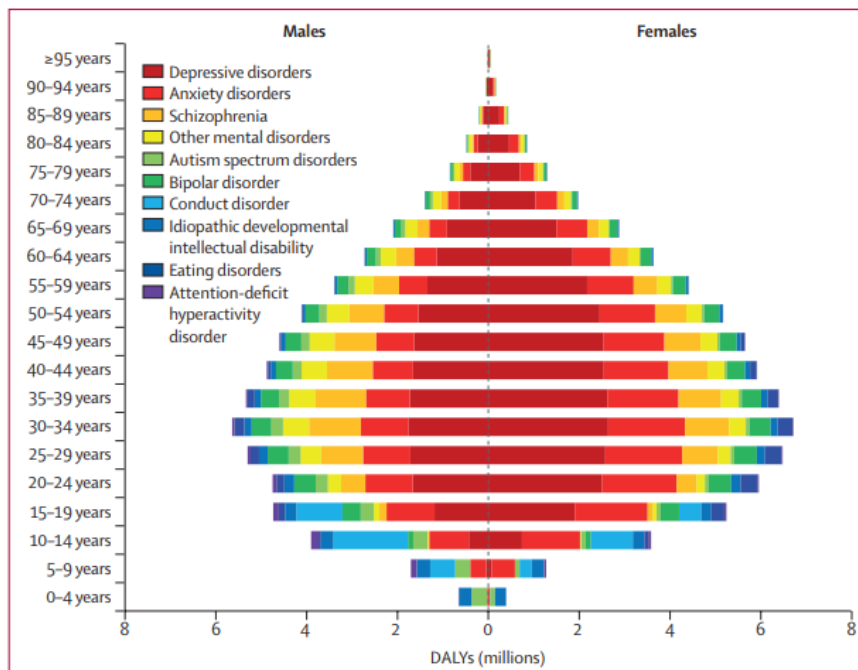
Hierbei machten Angststörungen mit 14 % den größten Teil der Erkrankungen aus, gefolgt von Schlafstörungen (7 %), unipolaren Depressionen (6,9 %), somatoformen Störungen (6,3 %) und Substanzabhängigkeit (> 4 %) (Wittchen et al. 2011). Weiterhin wird das Lebenszeitrisiko, an einer psychischen Störung zu erkranken, mit 50 % angegeben (Hedlund 2022).

An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass nur in wenigen Fällen die hausärztlich gestellten Diagnosen psychischer Krankheiten tatsächlich zutreffend sind (34,4 %, gegenüber 64,3 % bei der Depression; (Wittchen et al. 2002), sodass Betroffene häufig nicht die für ihre Erkrankung spezifische Versorgung erhalten. Man geht davon aus, dass nur ein Drittel aller Betroffenen die für sie tatsächlich adäquate Therapie erhält (Wittchen et al. 2011). Als sog. „high utilizer“ von Gesundheitsreinrichtungen (Wittchen et al. 2002) verursachen die fehldiagnostizierten Patienten somit hohe direkte wie auch indirekte Kosten, die sich auf das gesamte Gesundheitswesen auswirken (Wittchen et al. 2011).

Vor diesem Hintergrund erschließt sich damit die Wichtigkeit einer zielführenden Diagnostik für das Individuum; aber auch Gesellschaft und Wirtschaft profitieren von einer frühzeitigen Identifizierung und Behandlung psychischer Erkrankungen: In einer Untersuchung aus dem Jahre 2010, wurden die Ausgaben für neurologische und psychische Erkrankungen auf europäischer Ebene ermittelt. Von den auf rund 798 Mrd. € geschätzten Gesamtkosten, bildeten affektive Störungen mit 113,4 Mrd. €, psychotische Störungen (93,9 Mrd. €), Angststörungen (74,4 Mrd. €), Suchterkrankungen (65,7 Mrd. €), Schlafstörungen (35,4 Mrd. €) und Persönlichkeitsstörungen (27,3 Mrd. €) den größten Anteil der durch psychische Erkrankungen verursachten Kosten ab (Olesen et al. 2012). Davon waren 37 % durch direkte gesundheitsbezogene, 40 % durch indirekte und 23 % durch direkte nicht-medizinische Kosten bedingt (Olesen et al. 2012). Weiterhin wurde mit einem DALYs (disability-adjusted life years) von 26,6 % der Anteil der durch psychische Störungen verursachten Kosten an der gesellschaftlichen Gesamtbelastung durch die WHO als sehr hoch eingestuft (Wittchen et al. 2011). Ferner ist ein Progress der psychischen Störungen im weltweiten DALY-Ranking zu erwarten: bspw. wird ein Vorrücken der Depression an die zweite Stelle bis zum Jahr 2030 prognostiziert (Mathers und Loncar 2006). Vor diesem Hintergrund ist auch ein Anstieg anderer – psychischer wie auch physischer Erkrankungen – wahrscheinlich, da die Depression als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität vieler Krankheiten gilt (Ehlert und Känel 2011). Dieser Zusammenhang lässt sich beispielsweise durch eine Untersuchung der sog. Entzündungsmarker (C-reaktives Protein (CRP) und Zytokine) belegen, die bei Depressiven – auch bei weniger stark ausgeprägten Formen – im Vergleich zur Populationsstichprobe erhöht sind (Ehlert und Känel 2011). Erhöhte Entzündungsparameter korrelieren wiederum mit kardialen, metabolischen und rheumatischen Erkrankungen (Ehlert und Känel 2011).

Innerhalb des globalen DALY-Rankings für *psychische* Erkrankungen sind die Depression und Angst-/ Panikstörungen führend, weshalb in der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk auf jene Krankheitsbilder gelegt wurde (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Weltweite DALYs für psychische Erkrankungen 2019



Quelle: (Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 2022)

Diverse Untersuchungen zeigen zudem, dass die mit einer psychischen Erkrankung assoziierten beruflichen Beeinträchtigungen (z.B. Ausfallzeiten, Arbeitszeiten mit reduzierter Arbeitsproduktivität) den Beeinträchtigungen durch somatische Erkrankungen entsprechen oder diese, wie am Beispiel der generalisierten Angststörung, teilweise sogar übersteigen (Wittchen et al. 2003b). Wie die Abbildungen 2 und 3 zeigen, wurden im Jahr 2020 und 2021 rund 42 % aller Erwerbsminderungsrenten aufgrund einer psychischen Erkrankung bewilligt, während andere Diagnosegruppen („Krankheiten von Skelett, Muskeln, Bindegewebe“, „Neubildungen“, „Krankheiten des Kreislaufsystems“ und „Krankheiten des Verdauungssystems/Stoffwechselkrankheiten“) nur einen Bruchteil der Erwerbsminderungsrenten (EM-Renten) ausmachten. Im Vergleich hierzu lag der Anteil psychischer Erkrankungen zehn Jahre zuvor (2010) noch bei rund 39 %, 20 Jahre zuvor (2000) bei knapp 24 % und 25 Jahre früher (1995) bei „nur“ 19 %. Diese Statistik unterstreicht damit die Progredienz psychischer Erkrankungen und die damit verbundenen gesellschaftlichen Auswirkungen. Möglicherweise spielt hier auch eine zunehmende Entstigmatisierung psychischer Krankheitsbilder eine wichtige Rolle, sodass mehr Menschen bereit sind, sich aufgrund einer psychischen Erkrankung in Behandlung oder in Erwerbsminderungsrente zu begeben.

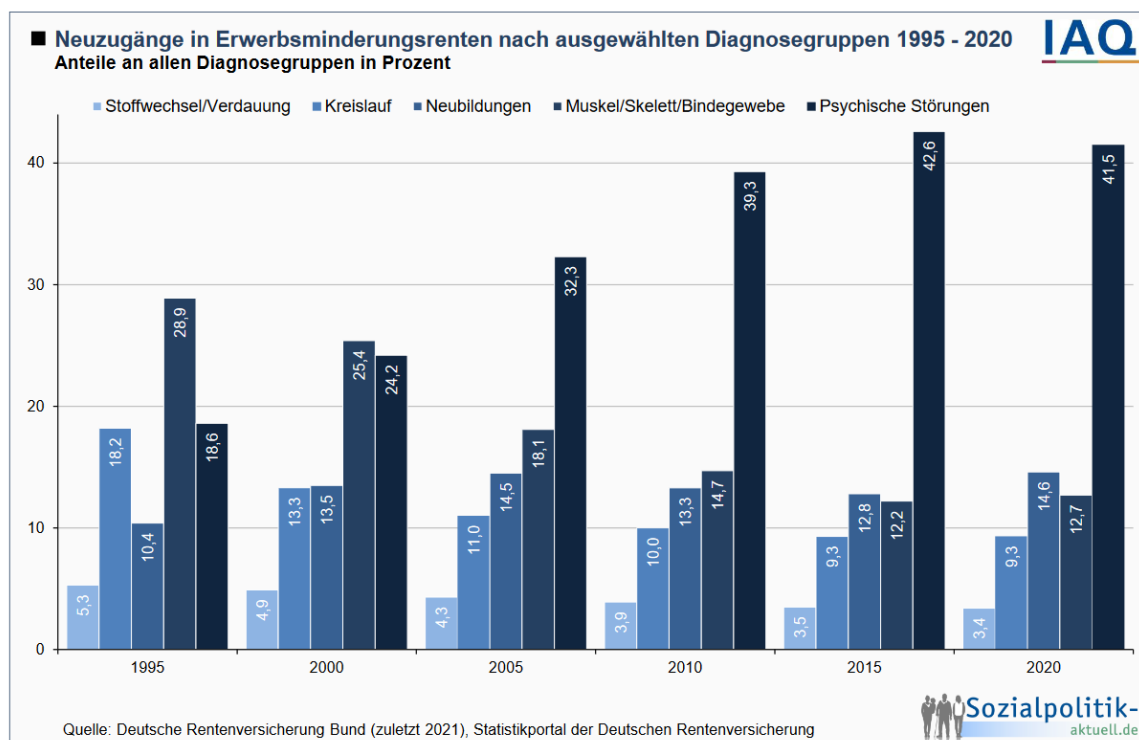
Abbildung 2: EM-Rentenzugänge nach ausgewählten Diagnosegruppen

	Jahr	Skelett/ Muskeln/ Bindegew.	Herz/ Kreislauf- erkrankung	Stoff- wechsel/ Verdauung	Neu- bildungen (z. B. „Krebs“)	psych. Störungen
EM-Rentenzugänge nach ausgewählten Diagnosegruppen (Hauptkapitel der ICD) Männer und Frauen, Anteile in Prozent	• 1996	27,5	17,6	4,9	10,8	20,1
	• 2000	25,4	13,3	4,9	13,5	24,2
	• 2013	13,5	9,4	3,6	12,2	42,3
	• 2020	11,8	9,2	3,4	14,6	41,5
	• 2021 ¹⁾	11,5	9,1	3,2	15,3	41,7

¹⁾ Ab 2021 stellt die Rentenversicherung auch Indikationsgruppen dar. Diese Ergebnisse sind im Statistikportal und -band publiziert.

Quelle: (Gundula Roßbach), Statistikportal der Deutschen Rentenversicherung

Abbildung 3: Neuzugänge in Erwerbsminderungsrenten nach ausgewählten Diagnosegruppen 1995-2020



Quelle: (Bäcker), Sozialpolitik aktuell in Deutschland

So oder so verdeutlichen die genannten Gründe und Grafiken die Notwendigkeit der weiteren Erforschung psychischer Krankheitsbilder. Hierzu bedarf es auch einem besseren Verständnis somatischer Einflussfaktoren. Psychische Erkrankungen sind längst keine seltenen Phänomene mehr und verdienen daher ein besonderes Maß an Aufmerksamkeit innerhalb der medizinischen Forschung.

Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Cortisol als chronischem Stressparameter und dem Auftreten psychischer Erkrankungen, mit besonderem Augenmerk auf Depressionen, Angst- und Panikstörung, stellvertretend für Krankheiten psychischer Genese.

1.1.2 Begriffserklärung: „Psychische Störung“ - „Psychological distress“

Vor diesem Hintergrund muss nun geklärt werden, was man in Fachkreisen überhaupt unter den Begriffen „Psychische Störung“ („psychic disorder“) und „psychological distress“ versteht.

Nach DSM-5 und ICD-11 liegt eine psychische Störung definitionsgemäß dann vor, wenn es bei einem Betroffenen zu klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen im Denken, im Verhalten und in der Emotionsregulation kommt, und/ oder der soziale, familiäre, persönliche, schulische/ berufliche oder andere wichtige Funktionsbereich durch Stress oder Behinderungen eingeschränkt wird (WHO; Falkai et al. 2018).

Im Pschyrembel wird die „psychische Störung“ als *„Sammelbezeichnung für psychische Veränderungen, die als krankhaft, krankheitswertig oder krankheitsähnlich angesehen werden“* definiert, *„das mit als unangenehm erlebten Beschwerden (z.B. belastendes Symptom) oder Behinderung (in einem oder mehreren wichtigen Funktionsbereichen) einhergeht, nicht ausschließlich als verständliche Reaktion auf bestimmtes (traumatisches) Ereignis auftritt und gegenwärtig sich auf das Verhalten auswirkende, psychische oder biologische Dysfunktion bei der betroffenen Person verursacht.“* (Arnold 2014).

Davon abzugrenzen ist der Begriff des „psychological distress“ oder auch „mental distress“, zu Deutsch in etwa „psychisches/ mentales Leiden (Belastung, Kummer, Not)“. Einige Psychiater und Psychologen verwenden die Begrifflichkeiten „psychological distress“ und „psychic disorder“ synonym, andere plädieren für eine strengere Unterscheidung hinsichtlich deren Bedeutungen (Goldberg et al. 2000).

Befürworter einer schärferen Trennung der Begrifflichkeiten, argumentieren damit, dass eine psychische Belastung („psychological distress“) nicht automatisch eine psychische Dysfunktion im Sinne einer klinischen Diagnose/ Erkrankung („psychic disorder“) darstellt. Weiterhin stelle der Begriff „psychological distress“ das individuelle Erleben der betroffenen Person besser dar als eine allgemeingültige Diagnose („psychic disorder“) gemäß ICD-11 und DSM-5. Auch müsse unterschieden werden zwischen der behandlungsbedürftigen psychischen Erkrankung („psychic disorder“) und der psychischen Belastungssituation („psychological distress“), die mitunter nur vorübergehend, ohne Krankheitswert oder Therapienotwendigkeit auftreten könne (Goldberg et al. 2000). Unter diesem Gesichtspunkt sei eine Bewertung der Symptomschwere, des individuellen Leidensdrucks des Betroffenen, der mit der psychischen Störung zusammenhängenden Einschränkungen oder Behinderungen und das zu erwartende Outcome einer Therapie entscheidend (Hedlund 2022).

Unter der psychischen oder psychosozialen Krise (engl.: „psychic crisis“, ICD 10: F43.0 bzw. ICD-11: QE84, Akute Belastungsreaktion) wiederum versteht man eine Exazerbation psychischer Symptome (Unruhe, Verzweiflung, Entscheidungsunfähigkeit, Fremd- oder Selbstgefährdung bis Suizid) in einer Stresssituation, die die individuellen Bewältigungsmöglichkeiten des Betroffenen übersteigt. Die individuellen oder sozialen Ressourcen werden ausgereizt, der Betroffene fühlt sich überfordert. (Margraf 2016)

1.2 Vorstellung ausgewählter psychischer Störungsbilder

1.2.1 Affektive Störungen

Zu den affektiven Störungen zählen die unipolaren depressiven Störungen (Dysthymie, Major Depression) und die bipolaren (manisch-depressiven) Störungen (Bipolar-I-Störung, Bipolar-II-Störung, zylothyme Störung) (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

Jährlich leiden etwa 6-8 % der Bevölkerung unter depressiven Störungen (Wittchen 2011). Damit gehören die Major Depression bzw. die Dysthymie zu den weltweit am häufigsten auftretenden psychischen Krankheitsbildern (Alonso et al. 2004; Andrade et al. 2003; Wittchen

und Jacobi 2005). Die Lebenszeitprävalenz der Major Depression liegt bei etwa 15 %, die der Dysthymie bei ca. 4,5 % (Wittchen 2011).

Grundsätzlich äußern sich depressive Störungen durch eine depressive Verstimmung (Traurigkeit, Reizbarkeit, Gefühl der inneren Leere, Freudlosigkeit) in Kombination mit anderen kognitiven, verhaltensbezogenen oder neurovegetativen Symptomen, die beim Betroffenen einen hohen Leidensdruck und eine Einschränkung in der persönlichen Funktionsfähigkeit darstellen.

Die Diagnose einer depressiven Störung ist ungeeignet bei Personen, die anamnestisch bereits manische, gemischte oder hypomanische Episoden erlebt haben – hier sollte eine Bipolare Störung in Betracht gezogen werden (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

1.2.1.1 Major Depression, einzelne Episode

Beim Vorliegen einer einzelnen Episode einer Major Depression leidet der Betroffene über einen Zeitraum von wenigstens zwei Wochen annähernd täglich für die meiste Zeit des Tages unter einer depressiven Verstimmung und/ oder einem deutlichen Interessensverlust, ohne dass eine weitere depressive Episode schon einmal vorausgegangen ist.

<i>ICD-10-Code: F32.-</i> <i>ICD-11-Code: 6A70</i> <i>DSM-5-Code: 296.2-</i>
--

Begleitend können Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten, Gefühle von Wertlosigkeit/ Schuld (Gefühl, „eine Last zu sein“), Müdigkeit/ Energieverlust, psychomotorische Unruhe vs. Verlangsamung, Schlaflosigkeit vs. vermehrter Schlaf, Gewichts-/ Appetitverlust vs. Gewichtszunahme/ Appetitsteigerung und wiederkehrende Gedanken an den Tod bzw. Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, Suizidversuche oder Planung eines Suizides auftreten (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

1.2.1.2 Major Depression, rezidivierend

Eine rezidivierende depressive Störung zeichnet sich durch wiederholtes Auftreten (mind. zwei) depressiver Episoden nach einem Abstand von mehreren Monaten aus. Die Symptome entsprechen denen der einzelnen Episode (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

<i>ICD-10-Code: F33.-</i> <i>ICD-11-Code: 6A71</i> <i>DSM-5-Code: 296.3-</i>
--

1.2.1.3 Dysthyme Störung

Die Dysthymie (Dysthymia, dysthyme Störung) bezeichnet ein psychisches Krankheitsbild, bei dem Betroffene unter einer chronischen (d.h. $\geq$ zwei Jahre anhaltenden) milden bis moderaten depressiven Stimmung für den überwiegenden Teil des Tages und den Großteil aller Tage leiden. Um eine dysthyme Störung diagnostizieren zu können, dürfen während der ersten zwei Erkrankungsjahre keine hinreichend schweren bzw. anhaltenden Episoden depressiver Verstimmung vorliegen, die eher die diagnostischen Anforderungen einer depressiven Episode erfüllen (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

<i>ICD-10-Code: F34.1</i> <i>ICD-11-Code: 6A72</i> <i>DSM-5-Code: 300.4</i>

Es können neben der depressiven Stimmungslage weitere Symptome auftreten, darunter Veränderungen des Essverhaltens (Appetitlosigkeit vs. Appetitsteigerung) und des Schlafes (Schlaflosigkeit vs. erhöhtes Schlafbedürfnis), Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Entscheidungsprobleme, Interessensverlust, Energieverlust/ Erschöpfung, Müdigkeit, Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft, mangelndes Selbstwertgefühl und übermäßige/ unangemessene Schuldgefühle (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

Häufig entwickelt sich eine dysthyme Störung bereits in der frühen Kindheit, der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter. Bei Kindern und Jugendlichen kann sich eine Dysthymie auch in Form einer auffallend hohen Reizbarkeit äußern (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011). Im DSM-5 wird unterschieden, ob eine dysthyme Störung einen „frühen Beginn“ (vor dem 21. Lebensjahr) oder einen „späten Beginn“ (nach dem 21. Lebensjahr) aufweist. Bei frühem Erkrankungsbeginn ist die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Double Depression (d.h. Auftreten einer Major Depression bei vorbestehender Dysthymie) höher als bei einem späteren Krankheitsbeginn. Generell ist das Risiko zur Entwicklung einer Major Depression bei Dysthymikern deutlich erhöht (in Patientenstichproben bis zu 75 % innerhalb von fünf Jahren). In etwa 10 % der Fälle von Major Depression lag bei den Betroffenen vorher eine Dysthymie vor (Wittchen 2011). Eine spontane Remission ohne adäquate Behandlung der Dysthymie tritt nur in ca. 10 % aller jährlichen Fälle auf (Wittchen 2011).

1.2.2 Angst- oder furchtbezogene Störungen

Angst- und furchtbezogene Störungen äußern sich durch übermäßige Furcht bzw. Angst und die damit verbundenen Störungen des Verhaltens wie auch Einschränkungen in persönlichen, familiären, sozialen, schulischen/ beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. Aber worin unterscheiden sich Angst und Furcht überhaupt?

Furcht beschreibt eine physische und psychische Reaktion auf eine wahrgenommene Bedrohung im unmittelbaren Augenblick, während sich Ängste eher auf die zu erwartende Bedrohung und Sorgen der Zukunft beziehen. In der Regel lassen sich unterschiedliche Angst- und furchtbezogene Störungen durch störungsspezifische Befürchtungsschwerpunkte (auslösender Reiz, auslösende Situation) differenzieren (Wittchen 2011).

Wie auch bei den Störungsbildern der anderen Kategorien, dürfen die Symptome nicht besser durch eine andere psychische oder physische Erkrankung, Medikamenten- oder Substanzeinfluss oder Entzug erklärbar sein (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

1.2.2.1 Generalisierte Angststörung

Die generalisierte Angststörung ist mit einem Lebenszeitrisiko von $\geq 7\%$ in der europäischen Union (EU) eine der am meisten vorkommenden psychischen Erkrankungen und tritt insgesamt häufiger als Panik- oder Zwangsstörungen auf (Wittchen und Jacobi 2005). Betroffen sind Angehörige aller Altersgruppen, insgesamt etwa doppelt so viele Frauen wie Männer, insbesondere Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status und eher ledige Personen als solche in Ehe oder eingetragener Lebenspartnerschaft. Bildungsstand, Rasse und Wohnort (ländlich vs. städtisch) korrelieren nicht mit der generalisierten Angststörung (Wittchen und Jacobi 2005). Hinsichtlich des Erkrankungsalters wurden in einer Studie von 1998 bei älteren Personen (> 65 Jahre) besonders hohe Prävalenzen gefunden (Beekman et al. 1998), wobei nach neueren Untersuchungen eher die mittleren Altersgruppen verstärkt betroffen sind (Kessler et al. 2005). Kinder und Jugendliche sind verglichen dazu weniger betroffen, allerdings kann sich eine generalisierte Angststörung auch bereits im jungen Lebensalter manifestieren (Beesdo et al. 2009).

ICD-10-Code: F41.1
ICD-11-Code: 6B00
DSM-5-Code: 300.02

Die Erkrankung äußert sich durch ausgeprägte Angstsymptome, die mindestens mehrere Monate lang an mehreren Tagen anhält. Die generalisierte Angststörung kann sich in Form einer „freischwebenden Angst“ (allgemeine Besorgnis) oder in einer auf konkrete Personen oder Situationen bezogene übermäßige Besorgnis (z.B. Angst um die eigene Gesundheit oder die nahestehender Personen, Angst vor Arbeitslosigkeit oder Armut, Angst in Schule/ Beruf, etc.) äußern. Häufig wird die Erkrankung von körperlichen (Muskelverspannungen, motorische Unruhe, sympathische autonome Übererregbarkeit) oder psychischen Symptomen (Nervosität, Reizbarkeit, Konzentrationsprobleme, Schlafstörungen) begleitet

(Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011). Unbehandelt chronifiziert die generalisierte Angststörung sehr häufig (Verhältnis Punkt- zu Lebenszeitprävalenz 40 %: 60 %) und führt zu persistierenden Beschwerden über meist viele Jahre bis Jahrzehnte. Hierbei können die Symptome jedoch in ihrer Ausprägung variieren, sodass auch episodische Remissionen oder zumindest milder verlaufende Phasen möglich sind (Yonkers et al. 2003).

1.2.2.2 Panikstörung

Eine Panikstörung äußert sich durch rezidivierende Panikattacken in meist unerwarteten Situationen ohne auf einen besonderen Reiz hin. Unter Panikattacken versteht man meist minutenlange Episoden intensiver Angstgefühle oder Befürchtungen, die häufig begleitet werden von psychischen und physischen Symptomen (z.B. Angina pectoris, Palpitationen, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Dyspnoe, Benommenheit, Kälteschauer oder Hitzewallungen, Todesangst, etc.). Panikattacken können jedoch auch im Rahmen anderer (psychischer) Erkrankungen auftreten und gelten für diese selbst als sensible diagnostische Marker: Im Rahmen einer Studie zeigte sich, dass fast 90 % der Studienteilnehmer mit Panikattacken im späteren Verlauf eine Angst- oder depressive Störung entwickelten, hiervon etwa jeder Zweite eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie (Goodwin et al. 2005). In Summe liegt das an der Gesamtbevölkerung gemessene Lebenszeitrisko für Panikattacken bei etwa 9 % (Goodwin et al. 2005). Die ersten Panikanfälle treten bei über 90 % der Betroffenen an einem öffentlichen Ort bei bis dato normalen Betätigungen/ Situationen auf (Wittchen et al. 1998).

ICD-10-Code: F41.0
ICD-11-Code: 6B01
DSM-5-Code: 300.01

Um also – in Abgrenzung von einer Panikattacke – von einer Panikstörung sprechen zu dürfen, müssen auch weitere Symptome, wie die anhaltende Erwartungsangst („Angst vor der Angst“) und permanente geistige Beschäftigung mit dem Wesen der Panikattacken, sowie die aufgrund der Panikattacken veränderten Verhaltensweisen und Beeinträchtigungen im persönlichen, familiären, sozialen, beruflichen/ schulischen Bereich und ein damit verbundener subjektiv physisch schlechterer Gesundheitszustand vorliegen (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011; (Goodwin et al. 2005).

Insgesamt tritt die Erkrankung bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern, bei Frauen jedoch eher innerhalb der ersten drei Lebensdekaden, bei Männern bis zum 30. und auch vermehrt nach dem 40. Lebensjahr. Junge Erwachsene und Jugendliche sind im Vergleich zu Erwachsenen seltener von einer Panikstörung betroffen (0,5–1,6%, (Essau et al. 2000; Reed und Wittchen 1998); (Wittchen et al. 1998; Schneider und Hensdiek 2003), innerhalb ihrer Altersgruppe kommen Panikattacken mit 5 % jedoch auch insgesamt recht häufig vor (Reed und Wittchen 1998).

Auch das Rezidivrisiko ist bei erfolgreich behandelten Patienten mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 65 % bei Frauen und 39 % bei Männern in einem Follow-up-Zeitraum von drei Jahren sehr hoch (Keller et al. 1994). Hingegen ist eine Spontanremission bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit nur etwa 14,3 % innerhalb eines 7-Jahres-Follow-Ups sehr selten (Wittchen 1991).

Oftmals liegt neben einer Panikstörung auch eine Agoraphobie vor; hierbei fällt die Gesamtprognose bei ausbleibender Behandlung deutlich schlechter aus als bei Patienten mit Panikstörung ohne Agoraphobie (Wittchen 2011).

1.2.2.3 Agoraphobie

Agoraphobie ist eine intensive und übermäßige Angst oder Beklemmung in spezifischen Situationen, in denen Hilfe von außen nicht verfügbar oder eine Flucht aus der Situation erschwert ist. Beispiele sind öffentliche Verkehrsmittel, Menschenmengen oder wenn man allein außerhalb des Zuhauses unterwegs ist (z. B. in Warteschlangen, Geschäften, Kinos, etc.). Aus Angst vor diesen individuell unterschiedlichen Situationen und den damit verbundenen befürchteten negativen Konsequenzen (z.B. Panikattacken, Ohnmachtsanfälle, andere untaugliche oder peinliche körperliche Symptome)

ICD-10-Code: F40.0-
ICD-11-Code: 6B02
DSM-5-Code: 300.22

werden die Orte/ Situationen von den Betroffenen meist aktiv vermieden. Manchmal können Betroffene die angstausslösenden Situationen in Begleitung einer ihnen vertrauten Person besser oder sogar gut ertragen (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

Generell müssen die agoraphobischen Ängste wenigstens mehrere Monate lang anhalten und wichtige Lebensbereiche einschränken, um die Diagnosekriterien zu erfüllen. Sie können mit oder ohne begleitende Panikstörung auftreten (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

Die Lebenszeitprävalenz für Agoraphobie liegt bei etwa 5 % (Wittchen und Jacobi 2005). Betroffen sind ähnliche Altersgruppen wie bei der Panikstörung, wobei tendenziell eher ältere Personen zur Entwicklung einer Agoraphobie neigen. Der Geschlechterunterschied (Zahl Betroffener: weiblich > männlich) ist bei der Agoraphobie deutlicher ausgeprägt als bei der Panikstörung (Somers et al. 2006).

1.2.2.4 Posttraumatische Belastungsstörung

Die Posttraumatische Belastungsstörung wird im ICD-11 unter den „Störungen, die spezifisch Stress-assoziiert sind“, aufgeführt. Da sie in direktem Zusammenhang mit belastenden oder traumatischen Ereignissen stehen, die eine Angstreaktion hervorrufen, wird sie in dieser Arbeit gemeinsam mit den Angst- oder furchtbezogenen Störungen aufgelistet.

<i>ICD-10-Code: F43.1</i> <i>ICD-11-Code: 6B40</i> <i>DSM-5-Code: 309.81</i>
--

Im ICD-11 wird ferner unterschieden zwischen der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS; engl.: PTSD) infolge von stressauslösenden Erfahrungen des „normalen“ Lebens (z.B. Scheidung, sozioökonomische Probleme, Trauerfall) und der komplexen PTBS, die durch einen Stressor extrem bedrohlicher oder schrecklicher Natur (z.B. Folter, Sklaverei, Völkermordkampagnen, langanhaltende häusliche Gewalt, wiederholter sexueller oder körperlicher Missbrauch in der Kindheit, etc.) ausgelöst wird. Im Falle einer komplexen PTBS werden traumatische Ereignisse im Rahmen sog. „Flashbacks“ oder Albträume gedanklich wieder und wieder durchlebt, hierbei können eine oder mehrere Sinnesmodalitäten mitbeteiligt sein. In der Regel führt diese Erfahrung bei den Betroffenen zu starken bis hin zu überwältigenden Emotionen von Angst oder Entsetzen (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011). Die anhaltende Wahrnehmung einer erhöhten aktuellen Bedrohung äußert sich teilweise auch in körperlichen Symptomen sowie einer Hypervigilanz oder verstärkter Schreckreaktion auf Reize (z.B. unerwartete Geräusche). Deshalb neigen Betroffene einer komplexen PTBS zu einem konsequenten Vermeidungsverhalten in Bezug auf das auslösende Trauma: Gedanken und Erinnerungen an den Stressor oder auch an den Stressor erinnernde Aktivitäten, Situationen oder Personen werden gezielt verdrängt bzw. vermieden. Generell müssen die genannten Symptome zur Erfüllung der Diagnosekriterien wenigstens mehrere Wochen lang andauern und den Betroffenen in wichtigen Funktionsbereichen einschränken (Weltgesundheitsorganisation (WHO); Falkai et al. 2018; Wittchen 2011).

Häufig verläuft eine PTBS chronisch. In den meisten Fällen entwickelt sich eine PTBS bereits kurz nach dem durchlebten Trauma, in nur etwa 3-10 % der Fälle auch verzögert nach sechs oder mehr Monaten (Bryant und Harvey 2002). Es können wechselhaft Phasen starker bzw. weniger starker Symptomatik auftreten, eine vollständige Symptommfreiheit ist eher selten (Falk 1994); (Denson et al. 2007); (Perkonig et al. 2005); (Johnson et al. 2009). Im Rahmen der National Comorbidity Survey wurde gezeigt, dass bis zu 30 % der Betroffenen innerhalb des ersten Jahres und weitere 20 % innerhalb der ersten vier Jahre eine Remission erfahren (Kessler et al. 1995). Die Dauer der PTBS konnte durch eine adäquate Psychotherapie von 96 auf 36 Monate verkürzt werden (KESSLER et al. 1995). Nichtsdestotrotz wurde auch bei denjenigen, die eine Psychotherapie in Anspruch nahmen, nur in 50 % der Fälle eine Remission nach zwei Jahren erreicht (Kessler et al. 1995). Unabhängig von der Nutzung einer Psychotherapie konnte eine vollständige Remission bei über einem Drittel der Betroffenen nicht erzielt werden (KESSLER et al. 1995).

Anders als bei vielen anderen psychischen Erkrankungen, hängt die Prävalenz der PTBS stark von den gesellschaftlichen Rahmenbedingungen und dem Lebensraum ab, da diese Faktoren einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Häufigkeit traumatischer Ereignisse haben. Deshalb unterscheiden sich die Untersuchungsergebnisse bezüglich der Prävalenzen in verschiedenen Studien stark (51–90 %, (Johnson et al. 2009). Verglichen zu anderen Nationen ist die Prävalenz im eher sicheren Herkunftsland Deutschland entsprechend niedriger (Perkonig et al. 2000). Insgesamt legen Forschungsergebnisse nahe, dass die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens mindestens ein den DSM-Kriterien entsprechendes traumatisches Ereignis erleben, wobei Männer tendenziell ein höheres Traumatisierungsrisiko aufweisen als Frauen (Breslau et al. 1998; Stein et al. 1997). Denkbar ist hier ein Zusammenhang mit dem stärkeren Vertreten der Männer in Kriegseinsätzen aber auch in Risikopopulationen (z.B. Feuerwehr, Polizei), für die eine Lebenszeitprävalenz von etwa 58 % angegeben wird (Kessler et al. 1995). Für die Durchschnittsbevölkerung liegt die Lebenszeitprävalenz niedriger, bei ca. 8 %, wobei interessanterweise hier das Risiko zur Entwicklung einer PTBS nach traumatischen Erlebnissen bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern angesiedelt wird (Männer 5-6 %, Frauen 10-12 %) (Kessler et al. 1995). Ursache hierfür könnten die schwerwiegenden traumatischen Erfahrungen von sexuellem Missbrauch in der Kindheit oder Vergewaltigungen sein, denen Frauen insgesamt eher ausgesetzt sind als Männer (Ehlers und Clark 2000). Generell zeigt sich, dass von der Gesamtpopulation aller traumatisierten Menschen insgesamt nur etwa 10-20 % das Vollbild einer chronischen PTBS entwickeln (Hidalgo und Davidson 2000). Die Art des Traumas scheint diesbezüglich auch eine entscheidende Rolle zu spielen: Physische und insbesondere sexuelle Übergriffe scheinen das Entstehen einer PTBS deutlich zu begünstigen (Prävalenz 55 %), während sich Verkehrsunfälle (Prävalenz 8 %) und Naturkatastrophen (Prävalenz 5 %) wesentlich geringer auszuwirken erscheinen (Johnson et al. 2009). Warum nicht jeder Traumatisierte auch eine PTBS entwickelt, ist bis heute nicht vollständig erforscht.

1.3 Ätiologie ausgewählter psychischer Störungen

Aufgrund der Vielfalt psychischer Störungen und dem breiten Symptomspektrum findet sich in der klinischen Psychologie keine allseits akzeptierte, einheitliche und allgemeingültige Gesamtheorie zur Ätiologie psychischer Krankheiten (Wittchen 2011). Grundsätzlich werden vier Modelle unterschieden, die die Entstehung psychischer Störungen aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchten (Wittchen 2011):

(Neuro-)biologische Perspektive: Der (neuro-)biologische Ansatz vermutet die Ursachen psychischer Störungen in Störungen der Funktionsweise von Genen, der Beschaffenheit des Hirnstoffwechsels und des neuronalen wie auch endokrinen Systems aufgrund von strukturellen und biochemischen Abweichungen (Wittchen 2011).

Psychodynamische Perspektive: Ursächlich für menschliches Verhalten und auch für psychische und Verhaltensstörungen sind gemäß des psychodynamischen Modells intrapsychische, meist unbewusste, oftmals frühkindlich geprägte, Konflikte, Impulse und Prozesse (Instinkte, Triebe, Gedanken, Emotionen) (Wittchen 2011).

Kognitiv-behaviorale Perspektive: Psychische Störungen entstehen gemäß dieser Theorie durch fehlerhafte Lern- (operante und klassische Konditionierung, Modelllernen) und Denkprozesse (Aufmerksamkeit, Erinnerung, Denkmuster, Attributionsmuster, Problemlösung) aufgrund einwirkenden Stresses und erhöhter Vulnerabilität (Wittchen 2011).

Integrative Perspektive: Das integrative Modell versteht psychische Störungen als Ergebnis komplexer Vulnerabilitäts-Stress-Interaktionen, und bezieht dabei sowohl biologische, kognitive-affektive, soziale, umweltbezogene sowie Verhaltensaspekte in die Definition mit ein (Wittchen 2011). Man darf hier also von einem multifaktoriellen Modell sprechen, das sowohl Faktoren aus Umwelt und Genetik, sowie deren Wechselwirkungen im Sinne einer entwicklungs- und zeitbezogenen Dynamik, berücksichtigt (Wittchen 2011).

1.3.1 Genetik und familiäre Transmission

Psychiatrische Krankheitsbilder werden gehäuft innerhalb von Familien beobachtet (Wittchen 2011). Der Begriff „familiäre Transmission“ beschreibt daher die familiäre Weitergabe psychischer Störungen (z.B. Angststörungen, depressive Störungen, Essstörungen oder Substanzabhängigkeit) zwischen den Generationen (Wittchen 2011). Zum derzeitigen Forschungsstand, werden sowohl risikomodulierende Gene als auch familiäre sowie Individuums-spezifische Umgebungsfaktoren als beeinflussende Parameter angenommen; man spricht aufgrund dieses komplexen Zusammenspiels genetischer und nicht genetischer Faktoren von einem „multifaktoriellen Transmissionsmodell“ (Wittchen 2011). Zu beachten an dieser Stelle gilt jedoch, dass die besagten Faktoren nicht deterministisch im Sinne eines „Wenn Faktor A (nicht) vorliegt, tritt Ereignis B (nicht) ein“-Konzepts verstanden werden dürfen, sondern lediglich eine risikomodulierende Funktion einnehmen (Wittchen 2011). Hinsichtlich der familiären Häufung werden auch mono- und polygene Übertragungsmodelle diskutiert (Wittchen 2011).

1.3.1.1 Genetischer Hintergrund von Angst- und furchtbezogenen Störungen

Am Beispiel von Angst- und affektiven Störungen wurde gezeigt, dass Angehörige von Betroffenen ein höheres Risiko aufweisen, dieselbe Störung zu entwickeln, als Angehörige von gesunden Personen (Klein et al. 2001; Sullivan et al. 2000; Merikangas und Low 2005; Wittchen 2011). Panikstörungen finden sich ebenfalls gehäuft in denselben Familien (Weissman 1993; Biederman et al. 2001; Nocon et al. 2008). Dieses Bild zeichnete sich auch in anderen Untersuchungen konsistent ab, in denen Kinder depressiver oder unter Angststörungen leidender Eltern ein höheres Risiko zur Entwicklung einer entsprechenden Störung aufwiesen als Kinder unbetroffener Eltern (Lieb et al. 2000; Lieb et al. 2002; Knappe et al. 2009; Warner et al. 1999; Weissman et al. 2005; Wittchen 2011). Auch in Zwillingsstudien zeigen sich Konkordanzraten von 34 % bei eineiigen und 17 % bei zweieiigen Zwillingen für alle Arten von Angststörungen (außer generalisierte Angststörung) (Esser 2008). In den in Zwillingsstudien untersuchten Fällen von Agoraphobie, sozialer Phobie und spezifischer Phobie zeigte sich, dass 60 % der Varianz auf Umwelteinflüsse zurückzuführen ist, während die übrigen 40 % genetischen Ursprungs sind (Kendler et al. 1992).

1.3.1.2 Genetischer Hintergrund von affektiven Störungen

Aufgrund sowohl genetischer wie auch psychosozialer Transmissionsmechanismen gelten elterliche Depressionen als bedeutsamer Prädiktor für die Entwicklung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter (Wittchen 2011; Beardslee et al. 1998). Das Risiko zur Entwicklung einer Depression ist laut Studien bei Kindern von Eltern mit Depressionen verglichen zur Normalbevölkerung 3-mal höher, ferner wird auch ein höheres Depressionsrisiko bei Kindern von Eltern, die unter Angst- oder Suchterkrankungen leiden, beschrieben (Lieb et al. 2002; Wittchen 2011). Ebenfalls erhöht ist das Risiko für bestimmte Angst- und Suchterkrankungen bei Kindern depressiver Eltern (Lieb et al. 2002). In dieser Studie wurden auch ein ähnlicher Krankheitsverlauf sowie vergleichbare Symptome zwischen Kindern und ihren Eltern beobachtet (Wittchen 2011).

Hingegen zeigte sich nur eine moderate familiäre Aggregation für Depressionen in Zwillingsstudien (Kendler et al. 1995; Lack und Green 2009). Hier schien der Zusammenhang bei bipolaren Depressionen etwas deutlicher als bei unipolaren auszufallen (McGuffin et al. 2003). Hierbei wurde postuliert, dass die Genetik per se eine wichtige Rolle spiele, die individuellen Einflüsse aus der Umwelt hingegen noch entscheidender für die Entstehung von Depressionen seien (Kendler et al. 1992). Es werden in diesem Zusammenhang verschiedene indirekte Mechanismen der genetischen Übertragung diskutiert (Silberg et al. 1999), darunter passive (Vermittlung erhöhter Vulnerabilität bei Konfrontation mit nicht kontrollierbaren adversen Lebensereignissen) wie auch aktive (Vermittlung einer erhöhten allgemeinen Anfälligkeit für die Herbeiführung depressionskritischer Lebensereignisse, z. B. Trennung, Abbrechen der Schule/ Ausbildung) Gen-Umwelt-Interaktionen (Wittchen 2011; Silberg et al. 1999).

Dementsprechend gewinnt die Diskussion um ein sowohl Anlage- als auch Umweltfaktoren-bezogenes Entstehungskonzept bei der Erforschung der Depression zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen einer molekulargenetischen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass das Risiko, eine Depression zu entwickeln, sowohl mit der Anlage (Genotypausprägung) als auch mit der Umwelt korreliert (Caspi et al. 2003; Wittchen 2011). Demnach führten stressreiche Lebensereignisse bei Probanden mit ungünstiger Genotypausprägung (s.u., Träger von einer oder zwei Kopien des kurzen Allels anstatt des langen Allels) zu einem höheren Depressionsrisiko als das alleinige Vorliegen stressreicher Lebensereignisse bzw. einer ungünstigen Genotypausprägung (Caspi et al. 2003; Kendler et al. 2005; Wilhelm et al. 2006; Wittchen 2011). Wuchsen Träger des entsprechenden Genotyps trotz kritischer Lebensereignisse in einer behüteten und ungestörten Umgebung auf, wurde kein prädiktiver Zusammenhang beobachtet (Wittchen 2011). Die postulierte Rolle eines Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-5-Hydroxytryptamintransporter(HTT)-Gens („SS, SL, LL“) bei der Entstehung von Depressionen, und auch die Interaktion zwischen dem Genotyp und kritischen Lebensereignissen im Hinblick auf das Depressionsrisiko, konnten allerdings in der Metaanalyse von Risch et al. nicht bestätigt werden (Risch et al. 2009). An dieser Stelle muss jedoch auch erwähnt werden, dass die Studiengruppe um Risch et al. aufgrund der Auswahl der berücksichtigten Studien und dem methodischen Vorgehen im wissenschaftlichen Diskurs unter erheblicher Kritik stand (Wittchen 2011).

Demnach darf trotz der heterogenen Studienlage von einer entscheidenden Rolle der Gen-Umwelt-Interaktion bei der Entstehung von Depressionen ausgegangen werden.

1.3.2 Lernprozesse

Bei der Entstehung und vor allem der Aufrechterhaltung psychiatrischer Störungsbilder (insb. Angststörungen, Depressionen) spielen kognitive Prozesse (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis) eine besondere Rolle (Wittchen 2011), weshalb hier vor allem kognitionspsychologische Erklärungsmodelle herangezogen werden (Williams 1997; Eysenck 2013; Barlow 2004; Beck 1976; Wittchen 2011).

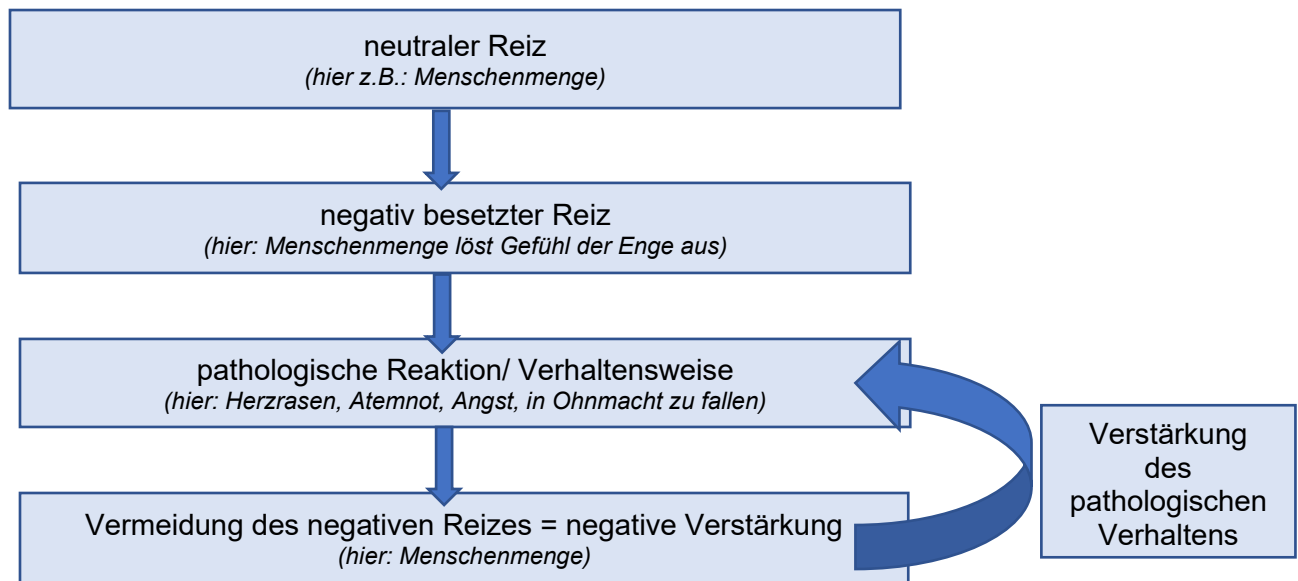
1.3.2.1 Lernprozesse bei Angst- und furchtbezogenen Störungen (kognitiv-behaviorale Modelle)

Aus lerntheoretischer Sicht können sowohl das sog. Modelllernen (z.B. elterliches Verhalten) als auch eine im Rahmen der klassischen Konditionierung erlernte Angst ursächlich für eine Angst- oder Panikstörung sein (Wittchen 2011).

Hinsichtlich des Konzepts „Lernen am Modell“ konnte gezeigt werden, dass Kinder von Panikpatienten, nicht aber Kinder von Patienten mit einer Tierphobie bzw. von Kontrollpersonen, häufiger bedrohliche Bewertungen panikrelevanter Symptome im Sinne des Panikmodells anstellen (Schneider et al. 2002). Ferner scheint die elterliche Interpretation und deren Umgang mit körperlichen Symptomen Vorbildcharakter für kindliches Verhalten zu haben (Barrett et al. 1996; Ehlers 1993).

Das sog. „Zwei-Faktoren-Modell“ (Mowrer 1947) zieht sowohl Prozesse der klassischen als auch der operanten Konditionierung als krankheitsbegünstigende Faktoren in Betracht (Wittchen 2011). Durch Assoziation eines bedrohlichen mit einem nicht-bedrohlichen Reiz, löst auch der nicht-bedrohliche Reiz eine isolierte Angst im Sinne der klassischen Konditionierung aus (Wittchen 2011). Die induzierte Angst wird durch negative Verstärkung (Vermeidung, Flucht) aufrechterhalten (Wittchen 2011). Nach diesem Konzept wird also ein ursprünglich neutraler Reiz zu einem negativen Reiz und durch negative Verstärkung zunehmend verstärkt (vgl. Abbildung 4):

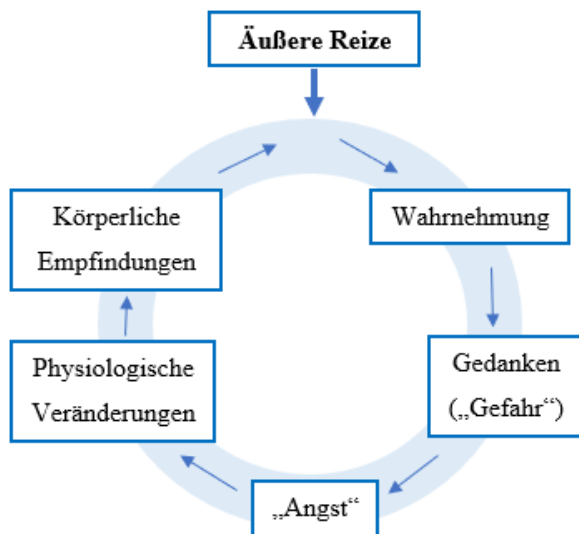
Abbildung 4: Zwei-Faktoren-Modell nach Mowrer



Verzerrte kognitive Prozesse („cognitive biases“) zeigen sich demnach insbesondere in akuten Angstanfällen bei einer Panikstörung (Wittchen 2011): Gemäß der aktuellen Empirie., beginnen Angstanfälle häufig mit der Wahrnehmung körperlicher Symptome (Zucker et al. 1989), und generell scheint es, dass Patienten mit einer Panikstörung Körperempfindungen eher mit Gefahr verbinden als Nicht-Betroffene („interpretation bias“, (Wittchen 2011) (Foa 1988). Der Prozess des kognitiven Lernens wird hierbei auch durch die beobachtete selektive Aufmerksamkeit von Angstreizen („attention bias“, (Wittchen 2011) bei Betroffenen unterstrichen (Becker und Rinck 2000; Mogg und Bradley 1998; Williams 1997). Nicht zuletzt bleiben bedrohliche Reize häufig auch besser im Gedächtnis der Betroffenen („memory bias“) (Wittchen 2011).

Von besonderer Bedeutung ist auch die Studie von Ehlers und Margraf aus dem Jahre 1989: Das sog. „psychophysiologische Modell der Angstanfälle“ versteht Angst/ Panik als Produkt körperlicher Veränderungen (z.B. verstärktes Herzklopfen, Schwindel oder Schwitzen) und (kognitiver) Assoziationsprozesse, Stressoren und internen oder externen Reizen (Wittchen 2011; Ehlers und Margraf 1989). Hierbei wird der Wahrnehmung - also der selektiven Aufmerksamkeit für eben jene Körperreaktionen - eine besondere Rolle zugesprochen: durch kognitive Verzerrungsmuster wird der veränderten körperlichen Situation besondere Aufmerksamkeit geschenkt, diese wird als bedrohlich empfunden und mit Angstgefühlen assoziiert (Wittchen 2011; Ehlers und Margraf 1989). Im Sinne eines Circulus vitiosus („Aufschaukelungsprozess“, „Teufelskreis“, vgl. Abbildung 5) steigern die Angstgefühle die körperlichen Reaktionen, und die körperlichen Reaktionen wiederum das Gefühl von Panik und des Ausgeliefertseins in der Situation (Wittchen 2011; Ehlers und Margraf 1989). Neben prädisponierenden Faktoren erklärt das Modell auch das Nachlassen eines Panikanfalles durch (langsam vermittelte) negative Rückkopplungsprozesse (Wittchen 2011). Allerdings kann auch dieses Modell weiterführende Fragen bzgl. der zunehmenden Sorge um künftige Anfälle, der ungleichen Geschlechterverteilung, warum die Panikstörung meistens im frühen Erwachsenenalter auftritt oder warum nur ein geringer Anteil von Personen, die gelegentlich Panikanfälle erleben, auch eine Panikstörung entwickelt, nicht beantworten (Wittchen 2011).

Abbildung 5: Circulus vitiosus der Angst



(nach Wittchen 2011)

Insgesamt darf bei Angststörungen von einer generellen Tendenz zu kognitiven Verzerrungen und bei Panikstörung eher von spezifischen kognitiven Verzerrungen für panikrelevante Reize, ausgegangen werden (Ehlers, A. & Lüer, G. (1996)).

Die „moderne Lerntheorie der Panikstörung“ (Bouton et al. 2001) versteht Angst als antizipatorische Emotion, die häufig mit somatischen Symptomen einhergeht, und das Individuum auf einen potenziellen nächsten Panikanfall vorbereitet (Wittchen 2011). In diesem Zusammenhang wird eine Panikstörung aus der Konditionierung von Angst mit internen oder externen Reizen bedingt (Wittchen 2011). Dabei definiert (Wittchen 2011) Panik als „*subjektiv empfundene starke Furcht bzw. ein subjektiv empfundenes drohendes Unheil [...], das durch eine starke autonome Erregung und eine ausgeprägte Kampf- bzw. Fluchtreaktion gekennzeichnet ist.*“ (Wittchen 2011: Klinische Psychologie & Psychotherapie, Kapitel 41: Panik und Agoraphobie, S. 921).

Die individuell unterschiedliche Anfälligkeit für die Konditionierung einer Panikstörung hängt dabei laut Bouton et al. von verschiedenen Vulnerabilitätsfaktoren ab: Dazu zählen sowohl unspezifische biologische (genetische Prädisposition, Geschlechtsunterschiede), unspezifische psychologische (frühe Erfahrungen von Unvorhersagbarkeit und Unkontrollierbarkeit durch Überbehütung in der Kindheit) wie auch spezifisch psychosoziale (Lernprozesse, s.o.) Faktoren (Wittchen 2011).

Die individuell unterschiedliche Anfälligkeit für die Konditionierung einer Panikstörung hängt dabei laut Bouton et al. von verschiedenen Vulnerabilitätsfaktoren ab: Dazu zählen sowohl unspezifische biologische (genetische Prädisposition, Geschlechtsunterschiede), unspezifische psychologische (frühe Erfahrungen von Unvorhersagbarkeit und Unkontrollierbarkeit durch Überbehütung in der Kindheit) wie auch spezifisch psychosoziale (Lernprozesse, s.o.) Faktoren (Wittchen 2011).

1.3.2.2 Lernprozesse bei affektiven Störungen (kognitiv-behaviorale Modelle)

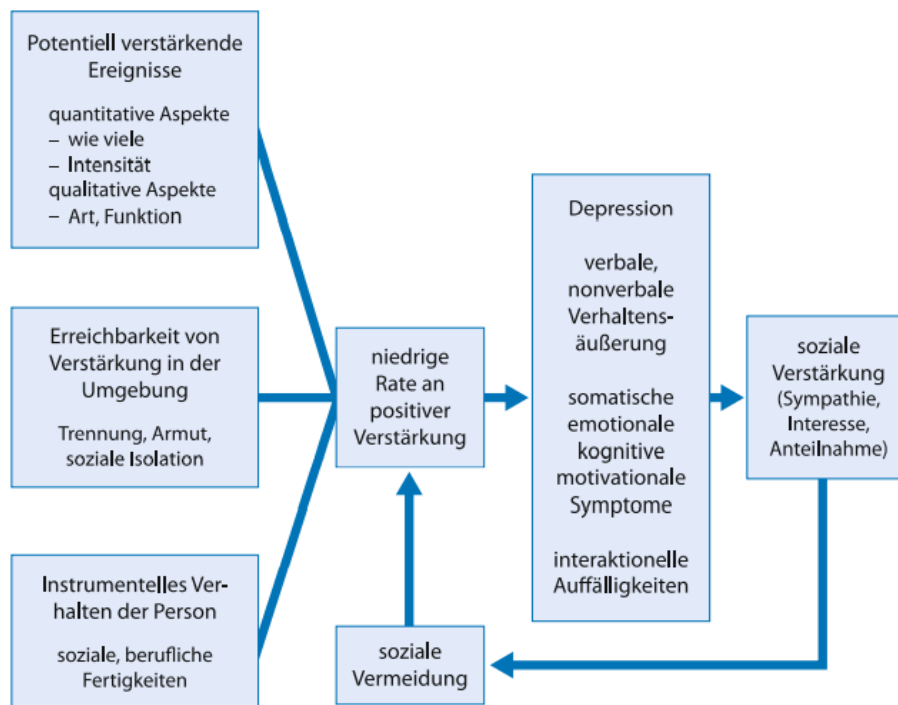
Aus lerntheoretischer Sicht beschreibt Lewinsohn (1974) in seiner „Verstärker-Verlust-Theorie“ ein begünstigtes Auftreten von Depressionen bei wenig positiver Verstärkung aus dem sozialen Umfeld (Wittchen 2011).

Die geringe Zahl reaktionskontingenter positiver Verstärkung wird von Lewinsohn als unkonditionierter Stimulus für das Auftreten der depressiven Symptomatik angesehen (Wittchen 2011). Sowohl eine geringe Anzahl und niedrige Qualität potenziell verstärkender

Ereignisse und Aktivitäten (z. B. aufgrund schlechter sozioökonomischer Bedingungen oder altersspezifischer Prozesse, z. B. soziale Isolation im Alter), mangelnde Verfügbarkeit oder fehlender Zugang (z. B. durch Scheidung, Arbeitsplatzverlust, Umzug) als auch defizitäres instrumentelles Verhalten (z.B. mangelnde Sozialkompetenz) können am Mangel an positiver Verstärkung beteiligt sein (Wittchen 2011).

Obwohl kurzfristig eine soziale Verstärkung der Depressivität durch Aufmerksamkeit, Empathie, Hilfestellung denkbar ist, wirkt sich depressives Verhalten mit der Zeit negativ auf das Sozialleben aus: der Verstärkungsverlust wird durch soziale Vermeidung immer weiter verstärkt, der Depressive findet sich in einem Circulus vitiosus wieder (vgl. Abbildung 6) (Wittchen 2011).

Abbildung 6: Verstärkungstheoretisches Modell nach Lewinsohn (1974)



Quelle: (Wittchen 2011) nach dem Original von (Hautzinger 2000b). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. Behandlungsanleitungen und Materialien (5. Aufl., S. 8). Weinheim: Beltz.

1.3.3 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten

1.3.3.1 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten bei Angst- und furchtbezogenen Störungen

Auf neurobiologischer Ebene werden im Rahmen von Angststörungen vor allem Veränderungen im sogenannten „Furchtsystem“, insbesondere der Amygdala (Teil des limbischen Systems im anterioren Teil des Temporallappens), vermutet (Wittchen 2011; Rauch et al. 2003). Dieses „Furchtsystem“ ist daneben aber auch im Hypothalamus und zentralen Höhlengrau (periaquäduktales Grau, PAG) lokalisiert, und aus evolutionärer Sicht zur Erkennung bedrohlicher Situationen sowie der Generierung von Angstreaktionen bedeutsam (Faller und Lang 2016; Wittchen 2011). Hierdurch ist auch die sog. „Preparedness“ (nach Seligman) für gewisse „natürliche“ Angstreize, wie z.B. Dunkelheit, (giftige) Spinnentiere, Höhen, etc. zu erklären (Wittchen 2011). Von dieser Realangst abzugrenzen sind jedoch die - objektiv betrachtet - übertriebenen Reaktionen auf bestimmte Situationen/ Objekte, wie sie im Falle von Phobien (z.B. gegen auch ungefährliche Spinnen) und neurotischen Ängsten vorliegen. Die beim Vorliegen von Angst- und Panikstörungen

inadäquate Körperantwort auf äußere Reize, die für sich genommen keine Bedrohung darstellen, kann auf unterschiedlichen Ursachen beruhen.

Diskutiert werden auf biochemischer Ebene ein Mangel an γ -Aminobuttersäure (GABA, einem Neurotransmitter, der hemmend auf die Amygdala wirkt), ein Überschuss von Glutamat und Neuropeptiden, die das Furchtsystem wiederum fördern, und Dysregulationen des Angstnetzwerkes durch einen gestörten Neurotransmitterhaushalt (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) (Wittchen 2011; Ehlerst und Känel 2011; Millan 2003). Hier zeigten z.B. untersuchte Probanden mit Panikattacken in der Anamnese eine auffällige Noradrenalinaktivität (Papp, L.A., Coplan, J. & Gorman, J.M. 1992).

Auch neuroanatomische Ursachen (veränderte Gehirnstrukturen), metabolische Ursachen (Stoffwechseleränderungen), neuroendokrinologische Ursachen (hormonell bedingte Veränderungen im vegetativen Nervensystem, VNS), sowie eine vererbte Reaktionsbereitschaft (angeborene Schreck- und Angstreaktionen) werden diskutiert (Faller und Lang 2016; Ehlerst und Känel 2011).

1.3.3.2 (Neuro-)biologische und biochemische Komponenten bei affektiven Störungen

Im Falle der unipolaren wie auch bipolaren Depression werden zum aktuellen Zeitpunkt zwei neurobiologische Hypothesen zur Krankheitsentstehung diskutiert: die Monoamin-Hypothese und die Neurotrophin-Hypothese (Faller und Lang 2016). Gemäß der Monoamin-Hypothese wird eine Depression dadurch ausgelöst, dass Neuromodulatoren (Noradrenalin, Serotonin, Dopamin) nicht lange genug im synaptischen Spalt wirken können (Wagner und Ambrosini 2001). Daher ist die Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen und die dadurch verlängerte Wirkentfaltung im synaptischen Spalt Ziel vieler gängiger Antidepressiva, den sogenannten Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), Selektive-Noradrenalin-Dopamin-Reuptake Inhibitoren (SNDRI). Die Wirklatenz der entsprechenden Antidepressiva kann durch diese Hypothese jedoch nicht erklärt werden, weshalb in diesem Zusammenhang auch strukturelle Veränderungen (bspw. eine verminderte Expression postsynaptischer Rezeptoren) diskutiert werden (Faller und Lang 2016).

Nach der Neurotrophin-Hypothese liegt der Entwicklung einer Depression eher ein stressbedingter Anstieg von Glucocorticoiden, ein Mangel an neurotrophen Faktoren (z. B. brain derived neurotrophic factor) und eine Volumenminderung/ Schädigung des Hippocampus zugrunde. Vertreter dieser Hypothese plädieren für eine medikamentöse Förderung der Neurogenese im Hippocampus über den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP response element binding protein) und neurotrophe Faktoren (Faller und Lang 2016).

Auch eine Hemisphärendominanz im Rahmen neuroanatomischer Veränderungen wird bei der Entstehung von Depressionen diskutiert: Bei stärkerer Ausprägung des rechten präfrontalen Kortexes sei der Mensch insgesamt eher für die Wahrnehmung negativer Emotionen (und somit auch für Depressionen) anfällig und versuche eher, unangenehme Situationen zu vermeiden (Faller und Lang 2016). Auch konnten in bildgebenden Verfahren bei depressiven Erwachsenen, hirnanatomische Veränderungen im präfrontalen Kortex und in Strukturen des medialen Temporallappens (z. B. Hippocampus und Amygdala) nachgewiesen werden (Rao und Chen 2009; Wittchen 2011).

Im Bereich der Pathophysiologie werden Depressionen u.a. auch als Folge chronischer Schlaflosigkeit (Insomnie) bzw. als Folge eines länger andauernden Schlafentzuges beschrieben (Ehlerst und Känel 2011). Hier werden ursächlich ein Cortisol-vermittelter neuroplastischer Mechanismus im Rahmen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), sowie eine reduzierte Sensitivität der Corticotropin-releasing-Hormon (auch: Corticoliberin, CRH)- und Serotoninrezeptoren im Gehirn vermutet (Meerlo et al. 2008). Störungen in der HPA-Aktivität mit ihren Botenstoffen CRH, adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und Cortisol, werden auch in anderen Studienergebnissen beschrieben (Lopez-Duran et al. 2009). Ein inhomogenes Bild ergibt sich aus den Untersuchungsergebnissen von Wachstumshormonen (somatotrope Hormone) im

Kindes- und Jugendalter, hier ist ein kausaler Zusammenhang mit Depressionen noch nicht abschließend geklärt (Wittchen 2011; Rao und Chen 2009).

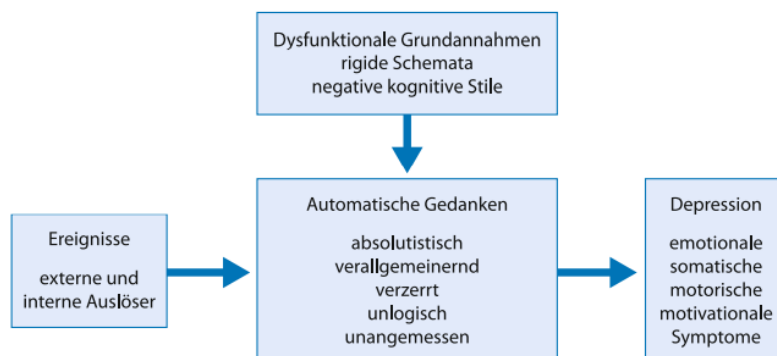
1.3.4 Kognitiv-affektive Komponenten

1.3.4.1 Kognitiv-affektive Komponenten bei affektiven Störungen

Beck und Seligman wiederum sehen die Ursachen von Depressionen überwiegend in kognitiven Störungen:

Das Modell der dysfunktionalen Kognitionen und Schemata ((Beck) 1970; (Beck) (vgl. Abbildung 7) postuliert, dass depressive Störungen auf der Etablierung dysfunktionaler, stabiler kognitiver Muster und Denkstrukturen beruht, die die Wahrnehmung und Interpretation der Realität des Betroffenen negativ verzerren (Wittchen 2011). Beck beschreibt in seiner sog. „kognitiven Triade“ das negativ verzerrte Bild des Depressiven auf sich als Person, die (Um-)Welt und die Zukunft. Hier beruhen die negativen Schemata und Überzeugungen auf ungünstigen frühen Erfahrungen und Lernprozessen (z. B. frühe Verlusterlebnisse, Zurückweisungen), die im weiteren Verlauf des Lebens reaktiviert werden können (Wittchen 2011). Die damit einhergehenden sog. „kognitiven Fehler“ (z.B. Übergeneralisierung und Verallgemeinerungen, Übertreibung von Schlechtem, Untertreibung von Gutem, unlogische/ unangemessene/ willkürliche Schlussfolgerungen, selektive Abstraktionen, Katastrophisieren, Personalisierungen, Etikettierungen, Imperative, emotionale Beweisführung, Abwehr des Positiven, geistiger Filter, Tunnelblick, dichotomes Denken) führten schlussendlich zur Entstehung von Depressionen (Wittchen 2011). Im Zentrum des Modells stehen die Hoffnungslosigkeit, Selbstkritik und geringe Selbstachtung des Depressiven (Wittchen 2011). Obgleich der Zusammenhang zwischen dysfunktionalen Denkmustern und Depressionen zweifelsohne besteht, ist ein Nachweis für die Verursachung von Depressionen durch die beschriebene kognitive Triade bislang nicht gelungen (Wittchen 2011).

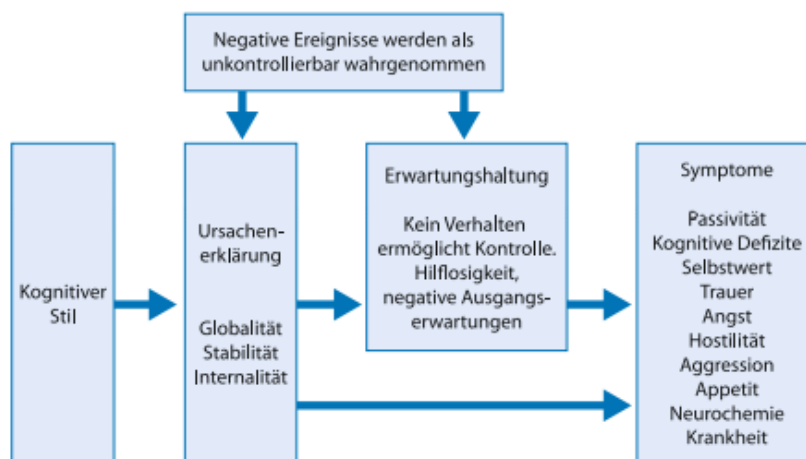
Abbildung 7: Modell der dysfunktionalen Kognitionen und Schemata (nach Beck)



Quelle: (Wittchen 2011) nach dem Original von (Hautzinger 2000b). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. Behandlungsanleitungen und Materialien (5. Aufl., S. 11). Weinheim: Beltz

Dagegen postuliert Seligman (1974) gemäß seiner „Theorie der erlernten Hilflosigkeit“ einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten depressiver Erkrankungen und wiederholten Erfahrungen subjektiv unkontrollierbarer und aversiver Situationen (Miller und Seligman 1975). Im Sinne einer internalen Kausalattribution (Ursachenzuschreibung für ein bestimmtes negatives Ereignis) wird die erlebte Hilflosigkeit als generalisierte Erwartung von Unkontrollierbarkeit auch auf zukünftige Ereignisse übertragen („Hoffnungslosigkeitsdepression“) (Abramson et al. 1978). Damit käme es zu einem fehlenden Vermeidungsverhalten, emotionalen, kognitiven und motivationalen Defiziten, sowie letztlich auch zu neurobiologischen Veränderungen (Wittchen 2011). Depressionen werden demnach als erlerntes Verhaltensmuster verstanden (vgl. Abbildung 8) (Wittchen 2011).

Abbildung 8: Modell der erlernten Hilflosigkeit (nach Seligman)



Quelle: (Wittchen 2011) nach dem Original von Hautzinger 2000a. Depression im Alter (S. 35). Weinheim: Beltz, PVU

1.3.4.2 Kognitiv-affektive Komponenten bei Panik- und Angststörungen

Bei der Entstehung von Panik- und Angststörungen werden insbesondere Verzerrungen („cognitive biases“) in der Informationsverarbeitung der Betroffenen diskutiert, darunter einerseits die Neigung zur Interpretation angstrelevanter Reize als potenzielle Bedrohung („interpretation bias“), ferner die auf bedrohliche Reize selektiv ausgerichtete Aufmerksamkeit („attention bias“) und letztlich das verbesserte Erinnerungsvermögen in Bezug auf bedrohliche Reize („memory bias“) (Wittchen 2011). Studien belegen, dass Kinder von Panikpatienten, die die elterlichen Panikattacken häufig miterleben, im Sinne des „Lernen am Modell“ die elterliche Bewertung der körperlichen Symptome als Bedrohung, sowie deren Umgang mit der Situation übernehmen, mit den ängstlichen Gedanken der Eltern geprimt werden und sich darüber panikrelevante kognitive Schemata aneignen, ohne selbst zuvor unter Panikattacken gelitten zu haben (Barrett et al. 1996; Ehlers 1993; Schneider et al. 2002; Wittchen 2011).

Ferner werden Krankheitserfahrungen in der Kindheit, wie z.B. Asthma bronchiale, als Risikofaktoren für das Auftreten von Angst- und Panikstörungen diskutiert, da hierbei möglicherweise die Interpretation körperlicher Symptome als bedrohlich „erlernt“ und manifestiert wird (Craske et al. 2001; Wittchen 2011).

Auch erlebte Trennungsängste bzw. der Verlust wichtiger Bezugspersonen könnte gemäß Untersuchungen mit der Entwicklung von Angst- und Panikstörungen assoziiert sein (Klein 1980; Schneider, S., Nündel B., Walter B., Leiberg, S. & Ertle, A. 2001), wohl aber auch mit anderen Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis (Brückl et al. 2007). Somit bleibt die Studienlage hierzu also bislang eher uneinheitlich; mit Sicherheit darf aber ein Zusammenhang zwischen kindlichen Trennungserfahrungen und der Entwicklung psychischer Störungen im Erwachsenenalter postuliert werden (In-Albon und Schneider 2007; Wittchen 2011).

1.3.5 Soziodemographische Einflüsse

Denkbar ist, dass ungünstige soziale oder familiäre Bedingungen (z.B. urbanes Leben, Armut, Alkoholismus eines Elternteils, Vernachlässigung in der Kindheit, Kindheitstraumata etc.) Risikofaktoren für das Eintreten oder Aufrechterhalten psychiatrischer Störungen oder auch Kontextfaktoren für eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Traumatisierungen (z.B. Misshandlungen durch einen alkoholisierten Elternteil) darstellen (Wittchen 2011; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Auch andere Umweltstressoren können bei genetisch bzw. neurobiologisch vulnerablen Personen im Rahmen epigenetischer Veränderungen psychische Störungen auslösen oder verstärken.

Hierunter fallen sowohl biochemische Stressoren (z.B. Substanzabusus, insb. Marihuana) als auch psychosoziale Faktoren (z.B. Arbeitslosigkeit, Verarmung, Beenden einer Liebesbeziehung, Einzug in den Militärdienst, Mobbing, soziale Verluste, soziale Ablehnung, mangelnde soziale Kompetenzen etc.) (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014; Wittchen 2011; Ingram 2010).

1.3.5.1 Psychosoziale Stressoren und Lebensereignisse („Stressful Life Events“)

Psychosoziale Stressoren und Lebensereignisse („Stressful Life Events“), wie bspw. der Tod einer geliebten Person, Scheidung und Trennung, sowie andere „Verlustereignisse“ korrelieren eng mit dem Auftreten - insbesondere der ersten (Wittchen 2011) - depressiven Episoden, vor allem wenn zudem weitere chronische Belastungsfaktoren vorliegen (finanzielle Probleme, Arbeitslosigkeit, soziale Isolation) (Bifulco et al. 1998; Kendler et al. 2003; Paykel et al. 2005). Auch (früh-)kindliche Traumata (z.B. Trennung der Eltern und andere Verlusterlebnisse, Missbrauchserfahrungen, Vernachlässigung/ Deprivation, schwerwiegende Krankheitserfahrungen) gelten als Vulnerabilitätsfaktoren für das Auftreten von Depressionen im Erwachsenenalter (Wittchen 2011; MacMillan et al. 2001; Bifulco et al. 1998): Hinsichtlich der kindlichen Erfahrung von Krankheiten, zeigte eine Studie, dass Erwachsene, die in ihrer Kindheit unter einer Atemwegserkrankung (z.B. Asthma bronchiale) litten, signifikant häufiger eine Panikstörung entwickeln als Personen ohne entsprechende Anamnese, was mitunter durch eine stärkere Neigung, körperliche Symptome als potenzielle Bedrohung zu bewerten, erklärt werden kann (Craske et al. 2001). Im Sinne einer „Trennungsangsthypothese“ geht (Klein 1980) von einer entscheidenden Rolle von Trennungsangst bzw. Verlust wichtiger Bezugspersonen in der Kindheit bei der Entstehung von Panikstörung und Agoraphobie aus (Wittchen 2011), wohingegen Folgeuntersuchungen jedoch nur inhomogene Ergebnisse auf diese Frage liefern (Aschenbrand et al. 2003; Brückl et al. 2007; Schneider, S., Nündel B., Walter B., Leiber, S. & Ertle, A. 2001; Wittchen 2011). In der Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse ergibt sich jedoch, dass Trennungsangst als bedeutsamer Risikofaktor für die Entwicklung psychischer Störungen im Allgemeinen im Erwachsenenalter herangezogen werden darf (In-Albon und Schneider 2007).

Eine gestörte Mutter-Kind-Bindungsstruktur infolge (früh-)kindlicher Traumata wird gemäß Bowlbys Bindungstheorie (Bowlby 1969) in den Mittelpunkt einer fehlerhaften psychischen Weiterentwicklung von Kindern gerückt, heute jedoch vor allem in Zusammenhang mit neuro- und stressbiologischen Prozessen gebracht (Wittchen 2011). Hierbei wird postuliert, dass frühe traumatische und adverse Ereignisse eine persistierende Entwicklungsstörung der HPA-Funktion verursachen, die im weiteren Lauf des Lebens zu einer dysfunktionalen Stressregulation führen (Wittchen 2011). Aus der dauerhaft erhöhten HPA-Aktivität resultieren demnach eine übersteigerte autonome und endokrine Antwort auf Stressreize, und damit auch negative Folgen der kognitiven Entwicklung, sowie eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit (vgl. Kapitel 1.5) (Wittchen 2011). Im Sinne eines biologischen „Primings“, gehen Forscher von einer Adaptation an besagte Traumata aus, die wiederum Transmitterveränderungen hinsichtlich einer höheren Anfälligkeit gegenüber Stress und depressionsspezifischen Auslösern bewirken (Wittchen 2011).

Generell hat die Bedeutung von sog. „Stressful Life Events“ (Brown und Harris 1989) für die Erforschung des Auftretens von Depressionen jedoch seit den 1980-er Jahren stark abgenommen (Wittchen 2011): Obwohl vielen depressiven Episoden stressreiche Lebensereignisse – oft auch in Kombination mit chronisch belastenden Lebensbedingungen – vorausgehen, zeigten epidemiologische Studien, dass auch bei allerschwersten Ereignissen (z. B. Trennung, Tod eines Elternteils) nur eine Minderheit der Betroffenen eine psychische Störung entwickelt, während ein Drittel der Depressionen ohne vorausgegangene kritische Lebensereignisse entstanden ist (Goodyer et al. 1993; Wittchen 2011).

Dennoch ist eine Korrelation stressreicher Lebensereignisse und depressiver Symptome sicher anzunehmen, wobei die Intensität und Dauer der Depressivität von der Effizienz der sozialen und kognitiv-affektiven Bewältigung des Ereignisses abzuhängen scheint (Wittchen 2011). Durch unzureichende Bewältigungsstrategien (z. B. Umdeuten, Habituation) können

dysfunktionale Erwartungshaltungen entstehen, die eine erfolgreiche Bewältigung zukünftiger stressreicher Ereignisse unwahrscheinlicher machen (Wittchen 2011), und damit die depressive Symptomatik aufrechterhalten können.

1.3.5.2 Alter

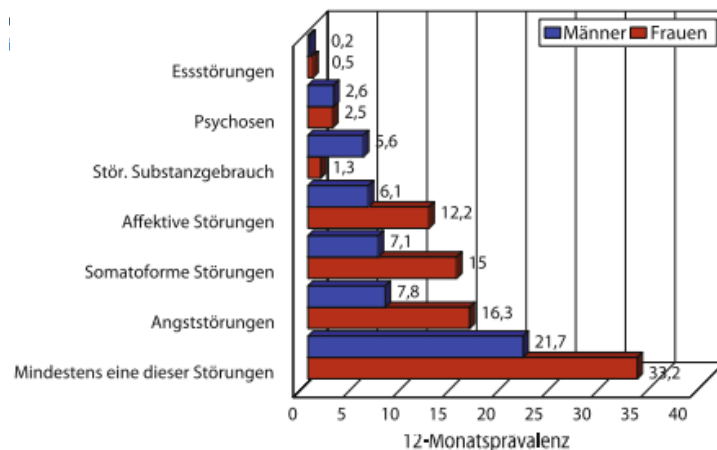
Das Ersterkrankungsrisiko depressiver Störungen fällt in der Kindheit bis zur Mitte der Adoleszenz sehr niedrig aus, steigt dann aber relativ stetig bis ins hohe Erwachsenenalter an (Andrade et al. 2003; Jacobi et al. 2004; Beesdo et al. 2010). Bis zum 65. Lebensjahr hält sich die Querschnittsprävalenz im Erwachsenenalter über alle Altersgruppen hinweg stabil mit 12-Monats-Prävalenzen von 6–8% (Wittchen und Jacobi 2005). Hingegen findet sich eine geringere 12-Monats-Prävalenz (2,6%) bei Probanden ≥ 65 Jahre (Kessler et al. 2010; KESSLER et al. 2010). Die Ursachen hierfür sind noch nicht eindeutig geklärt; diskutiert werden ungeeignete diagnostische Erhebungsinstrumente, Geburtskohorteneffekte (relative Zunahme depressiver Störungen bei jüngeren Geburtskohorten), Erinnerungsverzerrungen, verstärkte Konfundierung mit körperlichen Erkrankungen sowie eine höhere Resilienz im Alter (Wittchen & Uhlmann, 2010; Fiske, Wetherell & Gatz, 2009). Weiterhin ist bekannt, dass die Schutzfaktoren Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit mit zunehmendem Alter eher zu-, und der Vulnerabilitätsfaktor Neurotizismus tendenziell eher abnehmen (Roberts et al. 2006).

1.3.5.3 Geschlechterunterschiede

Während in der Kindheit Jungen mehr psychische Symptome aufweisen als Mädchen (Wittchen 2011), zeigt sich ab Pubertät (Bebbington 1998; Wittchen und Uhlmann 2010) in der frühen Adoleszenz und im Erwachsenenalter (mit Ausnahme von Substanzabhängigkeiten (Frauen : Männer = 1:4,3) und Schizophrenie (Frauen : Männer = 1:1) ein entgegengesetztes Bild mit einem Geschlechterverhältnis von Frauen : Männer = 1,5:1 (33,2 % der 18-bis 65-jährigen Frauen, 21,7 % der gleichaltrigen Männer mit mind. einer psychischen Störung) (Wittchen 2011; Wittchen und Jacobi 2005). Am Beispiel der Depression ist laut Bundesgesundheitsurvey von einer Lebenszeitprävalenz von 25 % bei Frauen und 12,3 % bei Männern auszugehen (Jacobi et al. 2004).

Für diese Beobachtung werden unterschiedliche Erklärungsansätze formuliert, die einander ergänzen (Riecher-Rössler 2001; Ernst 2001; Cyranowski et al. 2000): Hierzu zählen sowohl sozialwissenschaftliche Beobachtungen (Erfahrung von Lebensereignissen, soziale und Umweltfaktoren, geschlechtsabhängige Konfrontation mit unterschiedlichen Anforderungen/Stressoren, schlechtere (berufliche) Entwicklungschancen von Frauen), biologische Untersuchungsergebnisse (hormonelle Unterschiede, schnellere Stressreaktion bei Frauen mit diffuserer aber stärkerer Aktivierung des Gehirns, v.a. der rechten Gehirnhälfte zur Verarbeitung von Gefahren und Vermittlung von Angst/ Missstimmung, psychologische Erklärungsmodelle (Persönlichkeitsfaktoren, Passivität und mangelnde Distanz in Stresssituationen bei Frauen versus aktives Problemlösen, aber auch Alkoholkonsum bei Männern) und nicht zuletzt die empirisch wenig belegte Expressivitätshypothese (Sozialisierung der Frauen zu offenerem Umgang mit positiven wie auch negativen Gefühlen, deshalb eher Zugang zu psychiatrischen Diagnosen) (Wittchen 2011).

Abbildung 9: Geschlechtsunterschiede in der Verbreitung psychischer Störungen (nach Wittchen und Jacobi 2005)



Quelle: (Wittchen 2011)

1.3.5.4 Komorbiditäten

Aus zahlreichen Studien geht hervor, dass psychische Störungen häufig mit anderen Krankheitsbildern psychischer oder psychosomatischer Genese einhergehen (Wittchen 2011; Paykel et al. 2005; Kessler et al. 2010). Am Beispiel der generalisierten Angststörung zeigt sich, dass 88,3% der Personen mit einer entsprechenden Lebenszeitdiagnose auch die Lebenszeitkriterien anderer psychischer Störungen erfüllen (KESSLER et al. 2002). Hierbei finden sich die höchsten Komorbiditätsraten für affektive Störungen (71,6%), darunter führend die Major Depression (60,9%). In den meisten Fällen tritt die Depression sekundär nach vorausgegangenen Angsterkrankungen unterschiedlicher Form und Intensität (Wittchen et al. 2003a; Wittchen et al. 2000) auf. Andere Angststörungen treten komorbid zur generalisierten Angststörung mit einer Lebenszeitprävalenz von 57,8 % auf (Kessler et al. 2002). Zu beachten ist, dass sowohl die psychischen Erkrankungen, die mit anderen psychischen oder physischen Krankheitsbildern korrelieren, als auch die entsprechende Komorbidität, mit größeren Beeinträchtigungen bzw. Einschränkungen sowie einer ungünstigeren Prognose hinsichtlich Schweregrad, Persistenz und Rückfälle einhergehen (Wittchen 2011; Lett et al. 2004). Auf somatischer Ebene treten Depression komorbid im Sinne reziproker Wechselwirkungen (Wittchen 2011) mit Diabetes mellitus, koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfall (Pieper et al. 2008) und neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Parkinson Demenz) auf (Riedel et al. 2010).

1.4 Begriffserklärung: „Stress“ und dessen Bedeutung für Körper und Psyche

„Stress“ ist ein eher unpräziser und zumeist umgangssprachlich genutzter Ausdruck, der klinisch betrachtet sowohl den „Stressor“ als auch die „Stressreaktion“ des Körpers meinen kann (Wittchen 2011). Besser ist es daher zu differenzieren zwischen dem Begriff des „Stressors/ Stressfaktors“, der als unspezifischer extrinsischer oder intrinsischer Reiz (z.B. Krankheit, Trauma, Umwelteinflüsse, emotionale Belastung, Entzug primärer Bedürfnisse, etc.) eine Stressreaktion auslösen kann, und dem Begriff der „Stressreaktion“, die als physische, kognitive, emotionale und behaviorale Antwort auf eben jenen Auslöser verstanden werden darf (Arnold 2014; Faller und Lang 2016). Entscheidend ist hierbei jedoch, dass nicht jeder Stressor per se eine Stressreaktion auslösen muss, sondern nur dann, wenn das Gleichgewicht (die Homöostase) des Individuums verlorengeht, weil die Anforderungen der

Umwelt die individuellen Bewältigungsmöglichkeiten übersteigen (Wittchen 2011; Faller und Lang 2016).

Die Stressreaktion des Körpers als Anpassung eines Individuums an kritische Lebensereignisse, unterliegt einer komplexen Interaktion unterschiedlicher Faktoren (Wittchen 2011). Hierbei können die besagten Ereignisse sowohl negativer („Distress“) wie auch positiver („Eustress“) Natur sein (Faller et al. 2016).

Ob die Situation als „bedrohlich, überfordernd“ (Stressreaktion) oder „nicht bedrohlich, herausfordernd aber aushaltbar“ (keine Stressreaktion) wahrgenommen wird, hängt von objektiven Kennwerten des Stressors (Art, Dauer, Intensität, Häufigkeit) und subjektiven Einschätzungen des Individuums (Bewertung von Stressor und Bewältigungsmöglichkeiten/psychologischen Ressourcen, frühere Erfahrungen, individuelle Stresssensitivität, soziales Umfeld) ab (Wittchen 2011). Davon unabhängige Merkmale, die eine Stressreaktion eher begünstigen und daher besonders kritisch im Hinblick auf die Entstehung von psychischen Störungen (Wittchen 2011) zu werten sind, sind geringe Kontrollierbarkeit (z.B. langfristige Arbeitslosigkeit, schlechte Lebensbedingungen, begrenzte Handlungsspielräume), starre und unflexible Kognitions- und Handlungsmuster (z. B. hohes Anspruchsniveau, Abhängigkeit von anderen Menschen), große Unerwünschtheit (z.B. ungeplante Schwangerschaft), geringe Vorhersehbarkeit (z.B. Tod durch Unfall), ein früher biographischer Einschnitt (z.B. Tod der Eltern in Kindheit) und eine hohe persönliche Relevanz (z.B. Brand des selbstgebauten Hauses).

1.4.1 Psychobiologische Stress-Modelle

Psychobiologische Stress-Modelle untersuchen die Auswirkungen biochemischer Veränderungen im Transmittersystem des Gehirns auf die Psyche.

1.4.1.1 Allgemeines Adaptionssyndrom nach Selye

Hans Selye gilt als Begründer des International Institute of Stress zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen belastenden Lebensbedingungen und seelischer und körperlicher Gesundheit als „Vater“ der modernen Stressforschung (Wittchen 2011). Er definierte den Begriff „Stress“ als unspezifische Antwort des Organismus (körperliche Reaktion) auf eine Störung der Homöostase (ein Ausdruck, der wiederum auf Cannon zurückgeht) (Faller und Lang 2016; Wittchen 2011). Selye begründete seine These auf Beobachtungen, die er in Tierexperimenten gemacht hatte: demnach führten verschiedene soziale und umweltbedingte Stressoren bei den Versuchstieren zu körperlichen Veränderungen und Erkrankungen (Wittchen 2011). Unter der Bezeichnung „allgemeines Adaptationssyndrom“ wird demnach die Belastungsreaktion des Körpers auf jedwede Art physischer oder psychischer Anforderung verstanden. Selye beschrieb in diesem Zusammenhang drei Phasen, die der Organismus zur Gegensteuerung/ Bewältigung eines Stressereignisses durchlaufen müsse (vgl. Tabelle 1, Tabelle 2, Abbildung 11) (Wittchen 2011):

- I. Alarmphase (Schockphase und Gegenschockphase): Hier folgt auf die Zerstörung des inneren Gleichgewichts eine unmittelbare Reaktion zur Wiederherstellung der Hämostase. Das sympathische Nervensystem wird entlang der „Sympathikus-Nebennierenmark-Achse“ (schnelle Stressreaktion) stimuliert. Im Rahmen der langsameren Reaktion kommt es zur Stimulation der HPA und Freisetzung von ACTH in der Hypophyse (vgl. Tabelle 1) (Wittchen 2011; Bengel J. 2009).
- II. Widerstandphase (Resistenzphase): Dies ist die Phase der optimalen Adaptation. Durch ACTH- und Cortisolausschüttung wird der Stoffwechsel gesteigert und mehr Energie mobilisiert. Im Verlauf kommt es zur Gewöhnung an den Stresszustand und damit verbunden auch zu einer verminderten Resistenz gegenüber anderen Stressoren (Wittchen 2011).
- III. Erschöpfungsphase: In der letzten Phase geht die adaptive Kapazität verloren. Die erhöhte Hormonausschüttung kann nicht aufrechterhalten werden, der Widerstand bricht zusammen. Bei chronischem Stress kommt es zur Dekompensation mit schlimmstenfalls Schädigungen von Organen (z.B. Magengeschwür),

psychosomatischen Erkrankungen, Störungen der Immunabwehr oder Tod (Wittchen 2011).

Selyes frühen experimentellen Studien ist es zu verdanken, dass die HPA noch heute im Fokus biopsychologischer und medizinischer Untersuchungen in der Stressforschung steht (Wittchen 2011).

Tabelle 1: Die zwei Achsen der physiologischen Stressreaktion

Kurzfristige Stressreaktion	Langfristige Stressreaktion
Sympathikus-Nebennierenmark-Achse - <i>Funktion:</i> Kurzfristige Aktivierung des Organismus - Sympathikus bewirkt über den Transmitter Noradrenalin eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin - <i>Folge:</i> Verbesserte Durchblutung von Herz, Gehirn und Muskulatur	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse - <i>Funktion:</i> Bereitstellung von Energie - Hypothalamus bewirkt über komplexe Prozesse die Freisetzung des Hormons Cortisol - <i>Folge:</i> Anpassungsreaktionen, z.B. des Immunsystems und Bereitstellung von Energie durch Blutzuckererhöhung

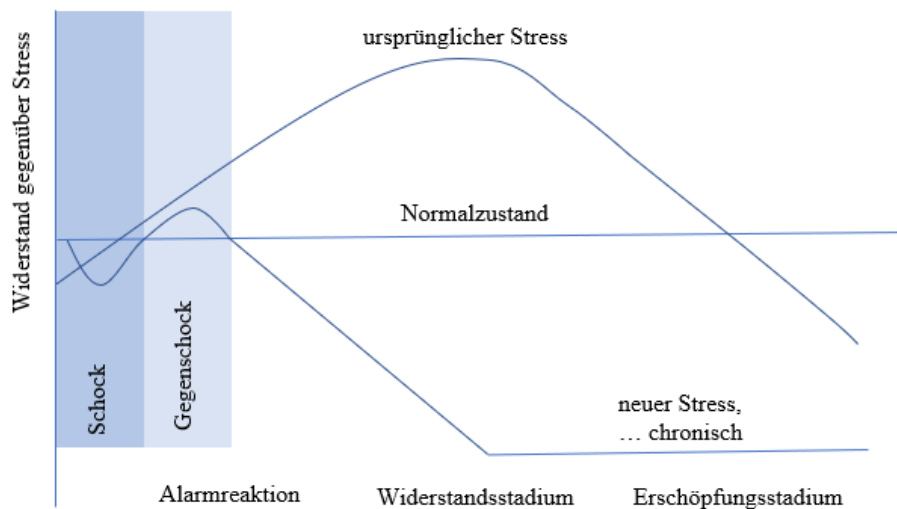
Quelle: Bengel J. 2009

Tabelle 2: Das Allgemeine Adaptationssyndrom

Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Alarmreaktion Mobilisierung von Energie Kampf-Flucht-Reaktion a) Schock - Herzfrequenz ↑ - Muskelkraft ↓ - Temperatur ↓ - Blutdruck ↓ b) Gegenschock - Hypothalamus ↑ - Nebennierenrinde ↑ - Katecholamine ↑ - Herzfrequenz ↑ - Blutdruck ↑ - Insulinsekretion ↑	Widerstandsphase - Widerstand gegen Stressor ↑ - Widerstand gegen andere Stressoren ↓ - Cortisol ↑ - Parasympathische Ressourcen ↑ - Coping-Strategien ↑ - Kampfbereitschaft ↓	Erschöpfungsphase - Stresshormonausschüttung ↑ - Effektivität d. Körperreaktion ↓ - Immundefunktion ↓ - Erkrankungen ↑ → Zusammenbruch

Quelle: Gerber und Kropp 2007

Abbildung 11: Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms



Quelle: (Buser et al. 2003)

1.4.1.2 Psychoendokrines Stressmodell nach Henry

Das psychoendokrine Stressmodell nach Henry (1992) versteht Stress als komplexen physiologischen Vorgang, der auch emotionale und psychische Faktoren mitberücksichtigt. Anders als im vorausgegangenen „Fight-or-Flight-Prinzip“ nach Cannon (Faller und Lang 2016) wird das Konzept der einfachen Ursache-Wirkungs-Beziehung (Stressor → Ausschüttung Stresshormone → Stressreaktion) um einen differenzierten Blickwinkel auf unterschiedliche Stimuli ergänzt (Krönert 2021a). Nach Henrys Vorstellung lösen unterschiedliche Stimuli je nach Art der Emotion verschiedene somatische und neuroendokrine Reaktionen (z.B. auch die Ausschüttung unterschiedlicher Hormone) und damit einhergehend auch unterschiedliche Verhaltensmuster aus (Krönert 2021a). Man spricht deshalb in diesem Zusammenhang auch von stimulusspezifischen Reaktionen (Gerber und Kropp 2007). Henry unterscheidet hier drei Arten von Stressoren/ drei Arten von Stress, und folglich drei verschiedene Emotionen, die eine für den auslösenden Stressor spezifische reaktive Verhaltensweise mit dem gemeinsamen Ziel der Sicherung des Überlebens (ähnlich wie beim „Fight-or-Flight-Prinzip“) auslösen (vgl. Abbildung 12) (Krönert 2021a; Gerber und Kropp 2007):

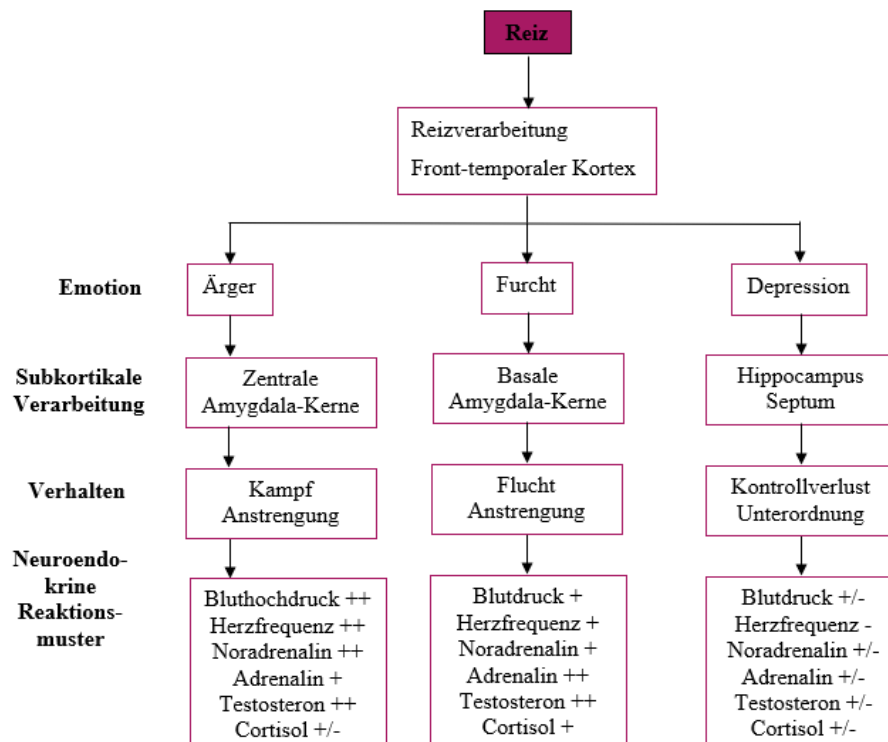
Ärger: Stressoren lösen Ärger aus, wenn ein Kampf die angemessene Verhaltensweise als die auf das Überleben sichernde Reaktion darstellt (Krönert 2021a). Die Bereitschaft zu kämpfen, wird durch Ausschüttung von Testosteron und Noradrenalin bedingt (Krönert 2021a; Gerber und Kropp 2007).

Furcht: Stressoren lösen Furcht aus, wenn eine Flucht die angemessene Verhaltensweise als die das Überleben sichernde Reaktion darstellt (Krönert 2021a). Das Gefühl der Angst und die damit verbundene körperliche Fluchtbereitschaft werden durch die Freisetzung von Adrenalin gefördert (Krönert 2021a; Gerber und Kropp 2007).

Depression: Stressoren lösen dann Depressionen aus, wenn weder Kampf noch Flucht die angemessene Reaktion auf eine Stresssituation darstellen (Krönert 2021a). Das Individuum erlebt einen Kontrollverlust und ordnet sich unter (Krönert 2021a; Gerber und Kropp 2007).

Umgekehrt lassen sich bei etwa 1/3 der Menschen individualspezifische Reaktionen (eine Person reagiert immer gleich auf unterschiedliche Stressoren, z.B. Person A hat bei Stress immer Magenkrämpfe und Person B immer Übelkeit) beobachten (Faller und Lang 2016).

Abbildung 12: Psychoneuroendokrines Stressmodell



Quelle: nach Gerber und Kropp 2007)

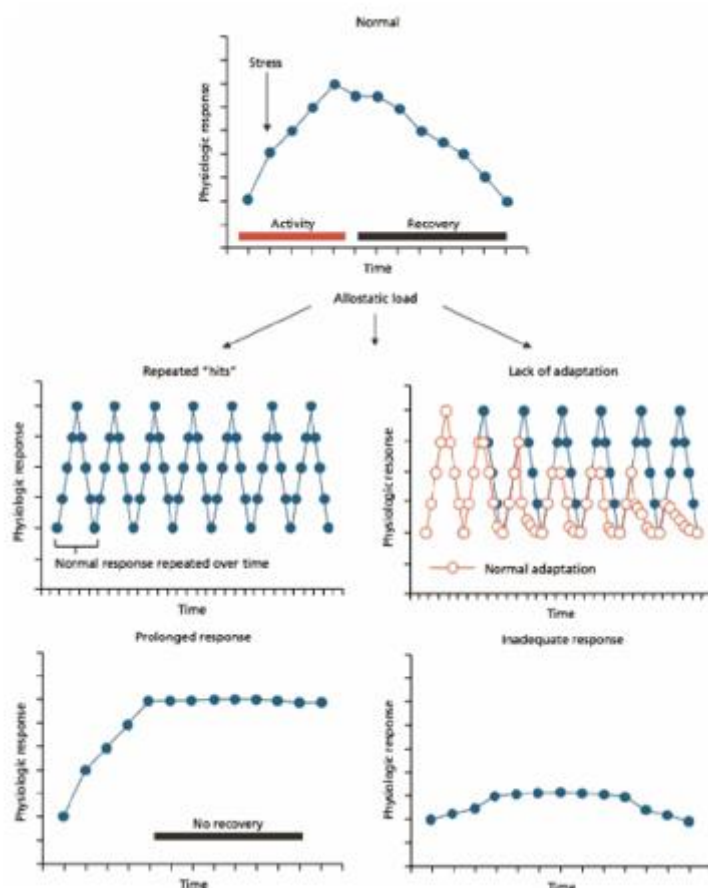
Dieses Modell, über das Reaktionsketten in Folge von Emotionen erklärt werden, verweist darauf, dass Stress nicht immer gleich ist und auch die Verhaltensmuster in Folge von Stress unterschiedlich bei verschiedenen Stressoren ausfallen können (Krönert 2021a). Dennoch kann dieses Modell die Unterschiede des individuellen Stresserlebens und auch die Phasen der verschiedenen Emotionen nicht hinreichend abbilden, sodass die Theorie nach Henry heute gemeinhin als obsolet gilt (Faller und Lang 2016; Krönert 2021a).

1.4.1.3 Hämostase-Allostase-Modell nach McEwen

Das Konzept des Allostatic Load (allostatische Belastung) setzt sich mit der Frage auseinander, wann eine Fehlregulation im Stressbewältigungssystem zu körperlichen Beschwerden führt (McEwen 1998). Anstatt Stress lediglich als eine Bedrohung der Homöostase (Körpergleichgewicht) zu verstehen (Wittchen 2011; Faller und Lang 2016), bedient sich McEwen eines neuen Begriffs, dem der Allostase: Allostase wird als System verstanden, das Sollwertverschiebungen toleriert, d.h. Regulationen innerhalb eines breiteren Gleichgewichts und damit bessere Anpassungen an die sich stetig verändernde Umwelt ermöglicht (Wittchen 2011). Nach dieser Definition ist unsere physiologische Antwort auf einen Stressor, der unserer psychischen oder physischen Integrität schaden könnte, lediglich der Versuch des Organismus, den Gleichgewichtszustand zu erhalten (Wittchen 2011). Akuter Stress ist demnach nicht automatisch schädlich, allerdings könne dieser durch anhaltende Einwirkung sowie fehlerhafte Bewältigungsmechanismen chronifizieren und dadurch aufgrund der Fehlregulation allosterischer Systeme (z.B. Überproduktion von Katecholaminen) zu Erkrankungen (z.B. Apoplex, Myokardinfarkt) führen (Wittchen 2011; Schulz 2009). McEwen beschreibt diese „kumulativen Kosten“, die der Organismus in Form von permanenten psychosozialen und physiologischen Anpassungsleistungen zu zahlen hat, als „Allostatic Load“ (AL, allostatische Belastung) (Wittchen 2011). Darunter fallen physische Symptome und Abnutzungerscheinungen („Raubbau am Körper“, (Wittchen 2011) genauso wie sozioökonomische Faktoren (z.B. Arbeitsüberlastung etc.). McEwen unterscheidet hierbei vier Subtypen von Allostatic Load: „Repeated hits“ („wiederholte Treffer“), „Lack of adaption“ („fehlende Anpassung“), „prolonged response“ („verlängerte Reaktion“) und „inadequate

response“ („unzureichende Reaktion“) (vgl. Abbildung 13) (Juster et al. 2011; McEwen 2006). McEwen hat in diesem Zusammenhang Allostatic-Load-Indices entwickelt, durch die die kumulative Belastung des Organismus abgebildet werden soll (Schulz 2009). Hierbei werden sowohl die primären Stressmediatoren (Katecholamine und Cortisol) auch sekundäre Effekte dieser Mediatoren (z.B. Blutdruckwerte, Hüfte-Tailen-Verhältnis bzw. BMI als Indikatoren von Übergewicht; Blutfettwerte, glykisiertes Hämoglobin (HbA1c), Entzündungsparameter (das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6)) und der hormonelle Gegenspieler des Cortisols (Dehydroepiandrosteron)) berücksichtigt (Schulz 2009). Die kumulativen Folgen der primären Effekte (Summe der Veränderungen physiologischer Systeme durch primäre Stressmediatoren, z.B. Enzymaktivierung, Proteinsynthese, Rezeptorexpression) werden als sekundärer Outcome (pathophysiologische Veränderungen im Herz-Kreislauf-System, im Glucose- und Fettstoffwechsel, im Immun- und Nervensystem), die in Folge eines allostatic overloads entstehenden Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Arteriosklerose, Adipositas, Diabetes, Infektionserkrankungen, Tumoren, Demenz.) als tertiärer Outcome bezeichnet (McEwen 2000; McEwen 2007; Schulz 2009). Der tertiäre Outcome kann ferner anhand von sekundären Outcomes und/ oder erhöhten Spiegeln primärer Mediatoren (d.h. allosterischer Belastung) prognostiziert werden (Schulz 2009). Ein Beispiel wären pathophysiologische Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem als sekundärer Outcome in Folge „primärer Effekte“, und ein arterieller Hypertonus als tertiärer Outcome (Schulz 2009).

Abbildung 13: Vier Typen der allostatischen Belastung



Quelle: Juster et al. 2011 nach den Original von McEwen 2006

Besonders hoch fällt die allostatische Belastung aus, wenn mehrere Faktoren auf ein Individuum eintreffen, z.B. starke Umgebungsstressoren und schlechte psychologische Ressourcen (Wittchen 2011). Hält diese Belastung über einen längeren Zeitraum hinweg an, können sich daraus Erkrankungen entwickeln oder exazerbieren (Wittchen 2011). Demnach dient der AL auch als Prädiktor für Mortalität, körperliche und geistige Lebensqualität und

Funktion bei Älteren. Es zeigt sich, dass der AL zwischen der zweiten und sechsten Lebensdekade zunehmend ansteigt, bis er zwischen dem 60. und 90. Lebensjahr, also der Phase mit der höchsten Mortalität, eine Plateauphase erreicht (Crimmins et al. 2003; Juster et al. 2011). Ein erhöhter AL ist ebenfalls assoziiert mit schwerer geistiger Beeinträchtigung, Demenz, Pflegebedürftigkeit (Juster et al. 2011), aber auch mit psychiatrischen Störungsbildern, wie z.B. affektiven Störungen (Kapczinski et al. 2008; McEwen 2003, 2004, 2005; Juster et al. 2011), Angststörungen (McEwen 2002; Schulkin et al. 1998; Schulkin et al. 1994) und Substanzabhängigkeit (Schulkin 2003; Valdez und Koob 2004; Juster et al. 2011). Zusammenfassend darf postuliert werden, dass der AL signifikant mit sozialen Beziehungen (z.B. erhöhter AL bei niedrigem sozioökonomischem Status), Arbeitsplatz (z.B. erhöhter AL bei chronischer Arbeitsbelastung), Lebensstil, Rasse/ ethnischen und genetischen Faktoren während der gesamten Lebensspanne korreliert (Juster et al. 2011). Entsprechend könnte durch Beeinflussung der den AL betreffenden Parametern ein positiver Effekt in der individuellen gesundheitlichen Entwicklung, letztlich sogar im öffentlichen Gesundheitswesen erreicht werden (Juster et al. 2011).

1.4.1.4 Coping-Modell nach Lazarus

Anders als in anderen Modellen, rückt in der Theorie zur Stressentstehung nach Lazarus (Folkman 1997; Lazarus 1966; Lazarus und Folkman 1984; Lazarus 1999) die subjektive Bewertung einer Situation durch das Individuum in den Vordergrund (Krönert 2021b; Faller und Lang 2016). Erst wenn eine bestimmte Situation durch ein bestimmtes Individuum erfahren und der Stressor hinsichtlich seiner Gefährlichkeit subjektiv bewertet wird, entsteht ein Stresserlebnis (Krönert 2021b). Dieses transaktionale Stressmodell wird seit seiner Einführung im Jahr 1974 regelmäßig weiterentwickelt und ausdifferenziert (vgl. Abbildung 14 und 15). Stress wird hier als Ergebnis eines Wechselspiels („transaktional“) zwischen dem Menschen und seiner Umgebung verstanden (Faller und Lang 2016). Ein bestimmter Reiz ist demnach nicht zwangsläufig ein Stressor, sondern seine Wirkung auf den Organismus ist abhängig von der kognitiven Bewertung des Subjekts (Faller und Lang 2016). Diese Bewertung kann von Vorerfahrungen früherer Stressereignisse im Hinblick auf die Lerngeschichte der Person, von dessen Bewältigungs- bzw. Vermeidungsstrategien (intraindividuell und interpersonell), dem psychophysischen Ausgangszustand zum Zeitpunkt der Exposition, dem sozialen Kontext, der subjektiven Verarbeitung und deren Intensität, und allgemein vom Ausmaß und der Intensität des aversiven Charakters eines Stressors, sowie dessen Expositionsdauer und -häufigkeit, abhängen (Gerber und Kropp 2007).

Lazarus gliedert sein Modell in drei Phasen:

I. Primäre Bewertung („primary appraisal“) = Einschätzung der Gefährlichkeit eines Ereignisses: Das Individuum entscheidet, ob eine Situation positiv, irrelevant oder belastend ist (Krönert 2021b; Faller und Lang 2016; Wittchen 2011). Handelt es sich um eine belastende Situation, wird nochmals unterschieden, ob eine Herausforderung (negativ, aber vermutlich bewältigbar), Bedrohung (negativ, geht vermutlich mit einem Schaden einher) oder ein Schaden (sicher schädlich, nicht zu bewältigen) vorliegt (Faller und Lang 2016; Krönert 2021b).

II. Sekundäre Bewertung („secondary appraisal“) = Überprüfung der individuellen Stressbewältigungsmöglichkeiten: Es erfolgt ein Vergleich zwischen den vorhandenen und den zur Bewältigung erforderlichen Ressourcen (Krönert 2021b). Hierbei werden auch frühere Erfahrungen und individuelle Ziele bei der Interpretation und Bewertung von Situationen miteinbezogen (Wittchen 2011). Man unterscheidet an dieser Stelle drei Ebenen der kognitiven Verarbeitung, die auch bei der Entstehung psychiatrischer Krankheitsbilder eine Rolle spielen können (s. Kapitel 1.3 mit Unterkapiteln) (Wittchen 2011). Dazu zählen neben den bewusst-reflektierenden Interpretations- und Bewertungsprozessen auch die unmittelbare assoziative Koppelung der Präpositionen an affektive Zustände und Emotionen, sowie nicht zuletzt die propositionale Verknüpfung von Ereignissen mit deren sprachlichen oder symbolischen Repräsentationen (z. B. automatische Gedanken) (Wittchen 2011). Können die Anforderungen

einer relevanten Situation nicht mit den verfügbaren Mitteln erfüllt werden, entsteht (psychischer) Stress (Faller und Lang 2016).

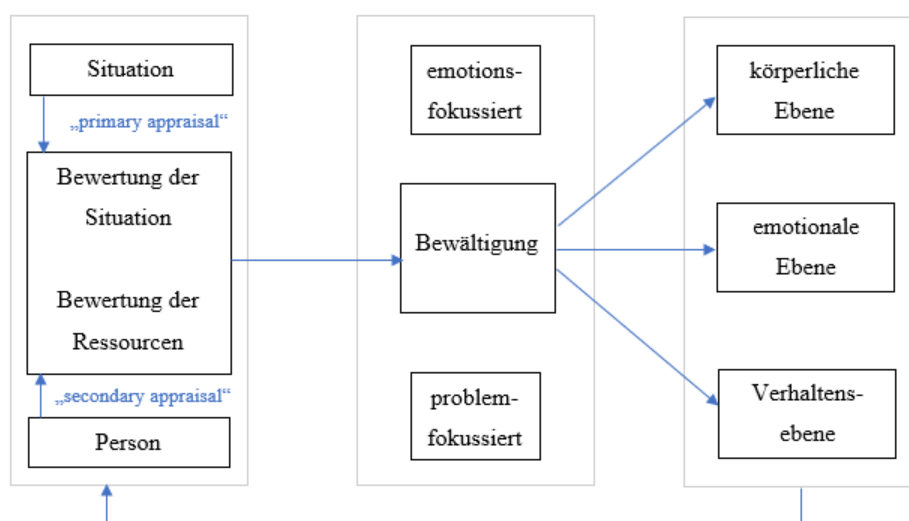
III. Bewältigung und Neubewertung = Situation wird durchlebt und erfahren: Das Individuum prüft, ob die Bewältigungsanstrengungen erfolgreich waren bzw. ob angewandte Stressbewältigungs- („Coping“-) Strategien den Stress vermindern konnten (Faller und Lang 2016).

Sollte das Individuum während des Prozessdurchlebens feststellen, dass die bisherigen Coping-Strategien nicht ausreichend sind, wird bestenfalls ein Lernprozess aktiviert und das Repertoire an Stressbewältigungsstrategien um neue Möglichkeiten ergänzt (Krönert 2021b). Die besagten Strategien können gemäß Lazarus sowohl emotions-, problem- wie auch bewertungsorientiert sein (Krönert 2021b). Hinsichtlich letztgenanntem Punkt könne schon die Neubewertung/ Umdeutung einer Situation von „Bedrohung“ zu „Herausforderung“ einen positiven Effekt auf das Stresserleben und damit eine Reduktion der psychischen Belastung bewirken (Krönert 2021b).

Problemzentrierte Stressbewältigungsstrategien findet man in Form des problemorientierten Handelns wieder: Probleme werden analysiert, Informationen über das Problem eingeholt, Lösungsstrategien gesucht, Entscheidungen getroffen und soziale Unterstützung eingefordert (z.B. Selbsthilfegruppen, Freunde und Verwandte einbinden, etc.) (Krönert 2021b; Faller und Lang 2016; Wittchen 2011).

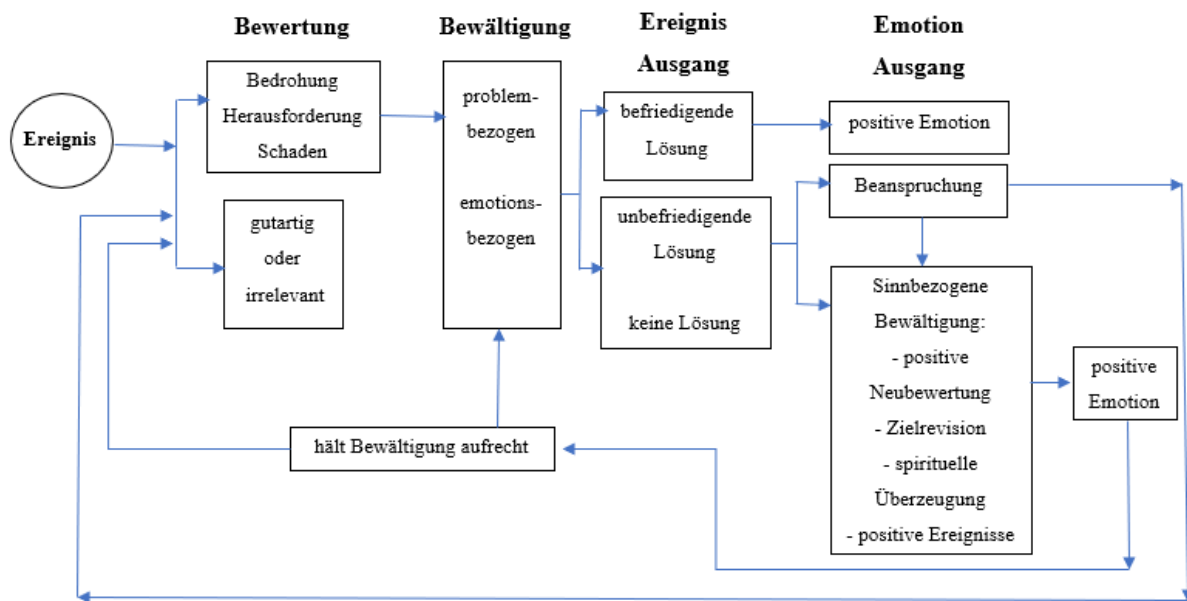
Anders verhält es sich beim emotionalen Coping: hier nehmen der Ausdruck von Gefühlen (z.B. weinen) und die Mitteilung der Sorgen, innere Distanz vom Problem („Verdrängung“), positive Umdeutung eigentlich negativer Erfahrungen, Sinnsuche („benefit finding“), Spiritualität, Entspannung, Optimismus, sozialer Rückzug oder Ablenkungen eine zentrale Rolle ein (Faller und Lang 2016; Wittchen 2011; Folkman 1997). Auch die individuelle Fähigkeit zur Dankbarkeit und Resilienz gewinnt an Bedeutung (Wittchen 2011). Unter Resilienz versteht man die Fähigkeit eines Individuums, auch in extremen Belastungssituationen adaptiv und proaktiv handeln zu können (Wittchen 2011). Ziel dieser emotionalen Coping-Strategien ist die Bewältigung der eigenen Emotionen im Umgang mit der Stresssituation (Wittchen 2011).

Abbildung 14: Das transaktionale Stressmodell



Quelle: Bengel J. 2009

Abbildung 15: Das revidierte transaktionale Belastungsbewältigungs-Modell



Quelle: Folkman 1997

1.4.1.5 Das Diathese-Stress-Modell

Das Diathese-Stress-Modell oder auch Vulnerabilitäts-Stress-Modell als Paradigma der klinischen Psychologie und Gesundheitspsychologie postuliert, dass sowohl Diathese (Krankheitsanfälligkeit, Vulnerabilität) als auch Stress zur Entwicklung von psychischen Störungen erforderlich sind. Hierbei wird nicht nur ein kausaler Zusammenhang zwischen bspw. genetischer Disposition und dem Auftreten bestimmter Krankheitsbilder angenommen, sondern auch eine gegenseitige Wechselwirkung der beiden Faktoren „Vulnerabilität“ und „Stress“, wobei letzterer sowohl biologische, psychologische wie auch soziale Aspekte miteinschließt (Becker 2020; Wittchen 2011).

Die Manifestation einer psychischen Erkrankung findet nach diesem Modell entsprechend nur dann statt, wenn zusätzlich Stressoren (z.B. Tod eines Angehörigen, plötzliche Arbeitslosigkeit, hormonelle Veränderungen, etc.) auf den für Stress vulnerablen Organismus einwirken (Becker 2020; Wittchen 2011). Beispielhaft sei hier eine Untersuchung genannt, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen adversen Ereignissen in der Kindheit (z.B. frühe Trennungen von den Eltern, schwere Traumata) und dem Auftreten von Depressionen nur bei gegebener Vulnerabilität (z.B. Eltern mit depressiver Störung) nachweisen konnte (Zimmermann et al. 2008).

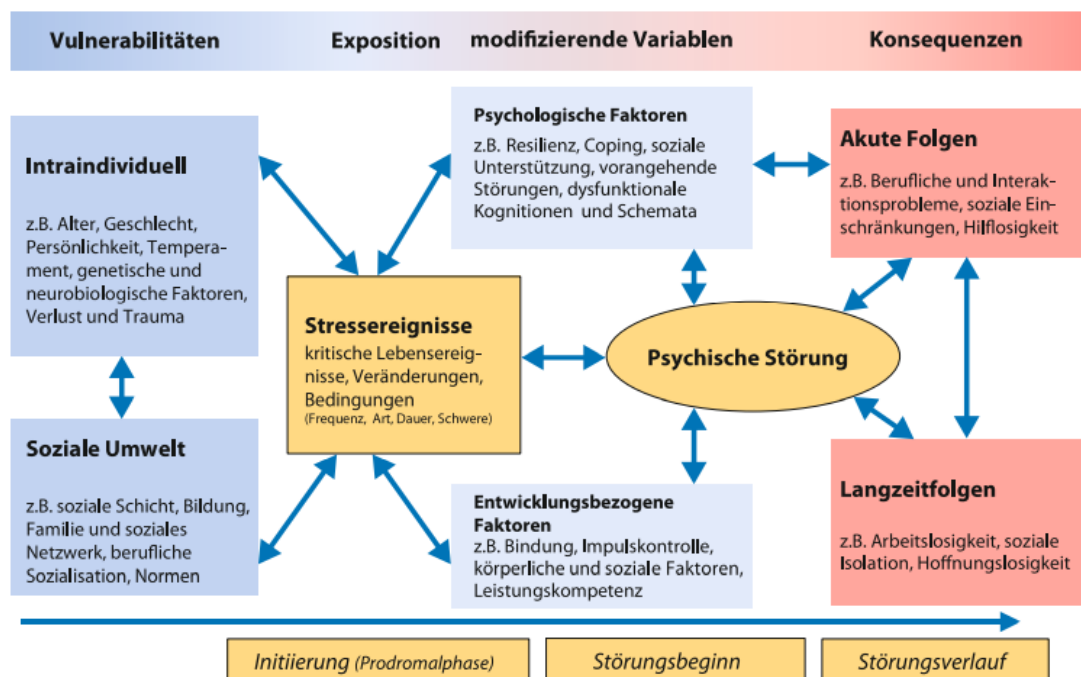
Die individuelle Vulnerabilität für eine spezifische psychische Erkrankung kann sowohl angeboren als auch erworben sein (Becker 2020). An dieser Stelle sei nochmals zu betonen, dass eine Erkrankung nach dem beschriebenen Modell nicht zwangsläufig eintreten muss, vielmehr soll die Kombination aus genetischer Disposition und Stressoren die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhen (Wittchen 2011).

Die Schwelle, die überschritten werden muss, um Symptome einer Erkrankung auszulösen, kann durch Risikofaktoren gesenkt bzw. durch geeignete Schutzfaktoren erhöht werden (Becker 2020). Je nach dem können bei einem sehr vulnerablen Individuum bereits geringe Belastungen ausreichend sein, um eine entsprechende Symptomatik auszulösen, während bei Personen mit stärker ausgebildeter Resilienz die Schwelle durch den gleichen Stressor noch nicht überschritten wird (Becker 2020; Wittchen 2011). Diese Tatsache, dass einige Menschen sensibler auf eine Konfrontation mit dem gleichen Stressor reagieren als Menschen, die diesem gegenüber resilienter sind, unterstützt die These einer dispositionellen Vulnerabilität (Wittchen 2011). Hierbei können genetische Faktoren, der allgemeine Gesundheitszustand,

der Ernährungszustand, die physische Fitness und bereits bestehende Vorerkrankungen gleichermaßen relevant bei der Ausprägung von Symptomen sein (vgl. Abbildung 16). Bezüglich der Stressvulnerabilität ist davon auszugehen, dass insbesondere Erwachsene mit Traumata während der kindlichen Entwicklung des Nervensystems, eine dauerhaft erhöhte Aktivität der physiologischen Stresssysteme zeigen. An dieser Stelle sei auf die Studie von Nemeroff und Heim verwiesen, die eine deutlich höhere HPA-Aktivität bei Frauen mit Missbrauchserfahrungen in der Kindheit nachwiesen als bei solchen ohne entsprechende Traumata (Heim et al. 2000a).

Um die Schwelle zur Entstehung psychischer Erkrankungen zu erhöhen, spielen die bereits erwähnten Schutzfaktoren eine wichtige Rolle. Zu diesen zählen neben einer starken psychosozialen Unterstützung auch gut entwickelte Stressbewältigungsstrategien („Coping“) und der Einsatz von Antipsychotika/-depressiva (Wittchen 2011; Faller und Lang 2016).

Abbildung 16: Vulnerabilitäts-Stress-Modell psychischer Störungen



Quelle: (Wittchen 2011)

1.4.2 Das endokrine Stresssystem des Menschen

Das Endokrinum des Menschen ist ein komplexes System regulatorischer Organe, die durch Hormonproduktion und -ausschüttung wichtige Körperfunktionen steuern. Hierbei unterliegt diese Hormonsekretion spezifischen physiologischen Regelkreisen.

Zunächst muss an dieser Stelle geklärt werden, was man überhaupt unter einem Hormon versteht: Hormone sind durch den Körper selbst produzierte Stoffe, die von Drüsen oder hormonbildenden Zellen entweder parakrin (durch Diffusion auf Nachbarzellen), endokrin (über den Blutstrom) oder autokrin (Wirkung auf die bildende Zelle selbst) an eine Zielzelle/ ein Zielorgan abgegeben werden und dort einer Signalübertragung dienen.

Im sog. Diencephalon (Zwischenhirn) liegt das zentrale Steuerelement dieser und auch anderer wichtiger Regelkreise des menschlichen Körpers: der Hypothalamus. Der Hypothalamus produziert eine Reihe von Hormonen, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase bedeutsam sind. Diese wirken entweder auf die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen, HHL) oder die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen, HVL), die gemeinsam als sog. „Hirnanhangsdrüse“ (Hypophyse) über den Hypophysenstiel mit dem Hypothalamus verbunden in der knöchernen Vertiefung der mittleren Schädelgrube (Sella turcica) lokalisiert ist.

Generell unterscheidet man hier vom Hypothalamus produzierte Hormone, die über den HHL eine direkte Wirkung auf den Organismus erzielen von solchen, die zunächst eine Freisetzung weiterer Hormone im HVL fördern (sog. „Releasing-Hormone“) oder unterdrücken (sog. „Inhibiting-Hormone“) und darüber Körperfunktionen steuern. Die von der Adenohypophyse produzierten Hormone kann man nochmals differenzieren in nicht-glandotrope (direkter Effekt auf den Organismus) und glandotrope (Steuerung anderer endokriner Drüsen in der Peripherie) Hormone.

Im Weiteren sollen nur die für das endokrine Stresssystem relevanten Hormone näher erläutert werden:

1.4.2.1 Kurzfristiges Stresssystem

Eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von akutem Stress spielt das sog. autonome Nervensystem (ANS). Im Rahmen der Hypothalamus-Sympathikus-Nebennierenmark-Achse kommt es durch Stress zu einer gesteigerten sympathischen Aktivität mit verstärkter Freisetzung von Katecholaminen (Noradrenalin, Adrenalin) aus dem Nebennierenmark (NNM). Binnen weniger Sekunden bis Minuten reagiert der Körper auf die ausgeschütteten Stresshormone mit Anstieg von Blutdruck, Puls und Atemfrequenz. Ferner kommt es zur Vasokonstriktion (Gefäßverengung), vermehrtem Schwitzen, einer Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten einer erhöhten Durchblutung von Muskulatur und Gehirn, sowie einer reaktiven Hemmung des Parasympathikus. In der Leber wird vermehrt Glucose produziert und als Energielieferant bereitgestellt, die Milz sorgt für ein größeres Angebot an roten und weißen Blutkörperchen (Erythrozyten, Leukozyten). Auch eine kurzfristige Aktivierung des Immunsystems findet statt.

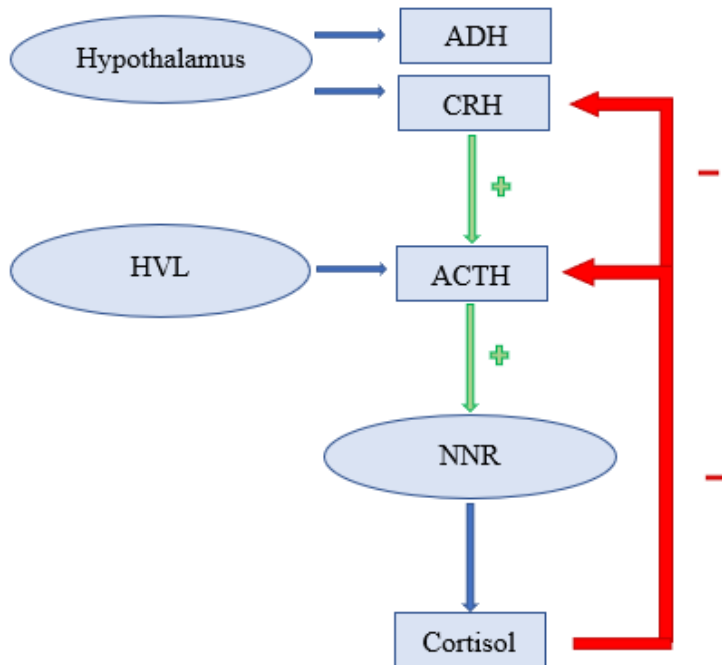
Cannon beschrieb 1915 dieses Phänomen als „fight-or-flight-Syndrom“; der Körper stellt sich durch Bereitstellung seiner Ressourcen (Energie, Muskelkraft, Herz-Kreislauf-Aktivität) auf den einwirkenden Stressor ein, um entweder vor der „Gefahr“ zu fliehen oder diese zu bekämpfen (Cannon 2007). So oder so zielt die Aktivierung des ANS auf die Bewältigung des Stressors ab (vgl. Abbildung 18).

1.4.2.2 Langfristiges Stresssystem

Im Rahmen der langfristigen Anpassung an chronischen Stress, wird über mehrere Minuten bis Stunden hinweg gemäß der HPA das CRH vom Hypothalamus (insbesondere des paraventriculären Nucleus) produziert und in die Adenohypophyse ausgeschüttet (vgl. Abbildung 17). Ebenfalls vom Hypothalamus wird das Arginin-Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) gebildet und ausgeschüttet. Diese Freisetzung erfolgt bei beiden Hormonen gleichermaßen im Sinne einer zirkadianen Rhythmik pulsatil, wobei die Amplitude und Synchronisation der Ausschüttung als Antwort auf Stress ansteigt (Ehlert und Känel 2011). Als synergistische Partner stimulieren CRH und ADH gegenseitig und gemeinsam die hypophysäre Ausschüttung des vom Proopiomelanocortin (POMC) abstammenden Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) im HVL. Hierbei spielt ADH bei der Stimulation von ACTH eine eher untergeordnete Rolle, es dient aber dazu, die hypophysäre Stressreaktion an die Art des auslösenden Stressors anzupassen. ACTH wirkt nun als glandotropes Hormon auf die Nebennierenrinde (NNR). Über die Zwischenstufen Pregnenolon und Progesteron wird folglich vermehrt das Glucocorticoid Cortisol gebildet und durch Exozytose ins Blut abgegeben. Der Transport innerhalb der Blutbahn erfolgt mittels eines Proteins namens Transcortin (CBG; „Corticosteroid binding globulin“). Cortisol reguliert seine eigene Ausschüttung nun im Sinne eines negativen Feedbacks selbst, indem es die weitere Freisetzung von CRH und ACTH hemmt, um den Körper vor einer überschießenden endokrinen und immunologischen Antwort zu bewahren (vgl. Abbildung 17). Dazu bedarf es der Inaktivierung intrazellulär gelegener Glucocorticoidrezeptoren, die eine DNA-Bindungsdomäne enthalten (Ehlert und Känel 2011). Es kommt zu konformativen Änderungen

bezüglich der Liganden-Bindung und damit zu einer Translokation des Nukleus (Ehlert und Känel 2011). Im Folgenden interagieren die als „glucocorticoid response elements“ (GRE) identifizierten DNA-Sequenzen mit den Glucocorticoidrezeptoren und bewirken spezifische Veränderungen in der Genexpression (Ehlert und Känel 2011).

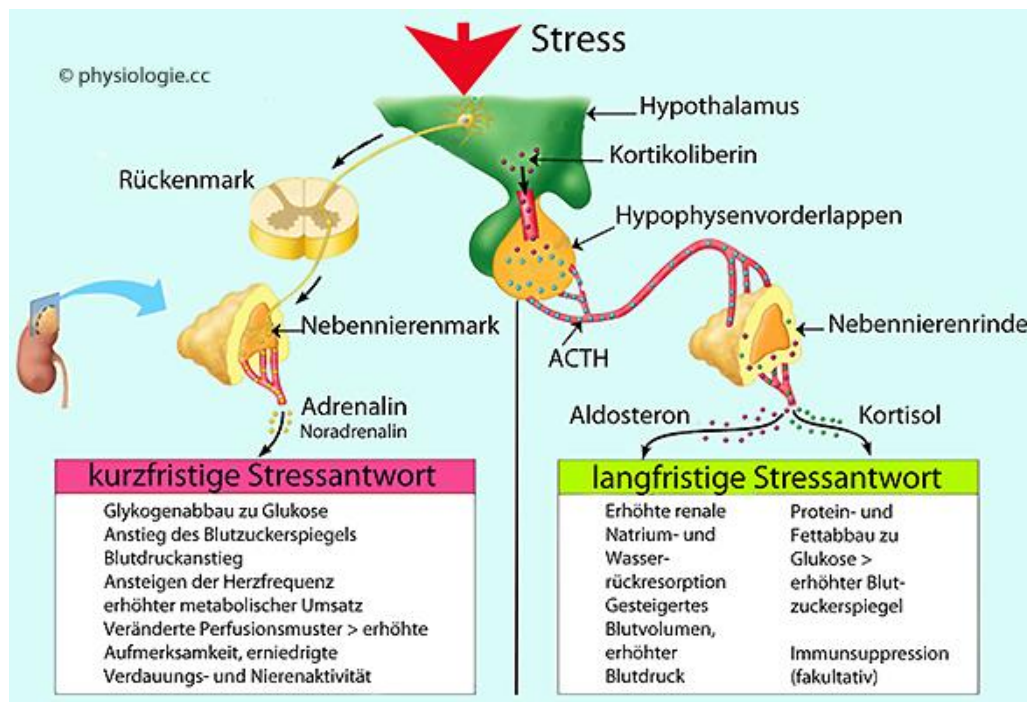
Abbildung 17: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA)



Grundsätzlich unterliegt auch die Cortisolsynthese einer zirkadianen Rhythmik mit einer maximalen Ausschüttung des Glucocorticoids in den frühen Morgenstunden. Der Begriff Cortison, der im täglichen Sprachgebrauch häufig synonym zu Cortisol verwendet wird, bezeichnet richtigerweise nur den inaktiven Hormonmetaboliten des Cortisols.

Das Glucocorticoid Cortisol erfüllt zahlreiche Aufgaben im Organismus, darunter die Freisetzung von Fettsäuren, die Mobilisierung von Protein- und Fettreserven (Proteo- und Lipolyse), sowie den Aminosäureumbau zu Kohlenhydraten (Gluconeogenese) zur Glucosebildung und zum Aufbau von Glykogen (Speicherglucose), die Unterdrückung immunologischer und entzündlicher Prozesse, sowie die Steigerung des Blutdrucks. Sämtliche Effekte zielen darauf ab, den Körper an extreme und stressige Situationen anzupassen (vgl. hierzu Abbildung 18).

Abbildung 18: Hormonelle Stressantworten



Quelle: Hinghofer-Szalkay, ins Deutsche übersetzt nach dem englischsprachigen Original von Lee et al. 2015

1.4.2.3 Das Gehirn als Bindeglied

Das Gehirn fungiert nun als Bindeglied zwischen ANS und HPA; es passt sich an die sich stetig verändernden Umweltbedingungen an, bewertet Situationen hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit/ ihres Potenzials als „Stressor“ zu wirken, und reguliert die Körperantwort darauf im Rahmen des beschriebenen Stresssystems (Ehlert und Känel 2011; Wittchen 2011). Dadurch kann in stabilen Ruheperioden die ausreichende Ausschüttung der antiinflammatorischen (antientzündlichen) Glucocorticoide für die physiologische Geweberegulation (permissive Wirkung der NNR) und auch die Funktion des NNM aufrechterhalten werden (Ehlert und Känel 2011).

2 Literaturdiskussion

2.1 Haare - Langzeitparameter des Cortisolhaushaltes

Um zu klären, ob eine Person unter akutem oder chronischem Stress leidet, stellt sich auch die Frage nach den Maßen bzw. Messinstrumenten von Stress. Hierbei unterscheidet man physiologische und psychologische Modelle:

Im Bereich der psychologischen Untersuchungsmodelle findet zur Abschätzung von chronischem Stress (d.h. Stress innerhalb der letzten drei Monate) vor allem das sog. „Trierer Inventar zum chronischen Stress“ (Schulz, P., Schlotz, W. and Becker, P. 2004)) Anwendung. Andere Verfahren dienen z.B. der Abschätzung eines subchronischen Stresses, d.h. innerhalb der letzten vier Wochen, („Perceived Stress Scale“, PSS; (Cohen et al. 1983)), einer dispositionellen Stressreaktivität („Stressreaktivitätsskalen“, SRS; (Schulz et al. 2005), des Stresserlebens nach Lazarus („Primary Appraisal Secondary Appraisal“, PASA; (Gaab et al. 2005)) und der Messung von individuellen Bewältigungsressourcen („Skala zur Erfassung des Bewältigungsverhaltens“, SEBV; (Ferring D. 1989). Die Responsivität der endokrinen Stressachse kann nach physiologischem (z.B. Fahrradergometer) oder psychologischem (z.B. TSST) Stressor untersucht werden.

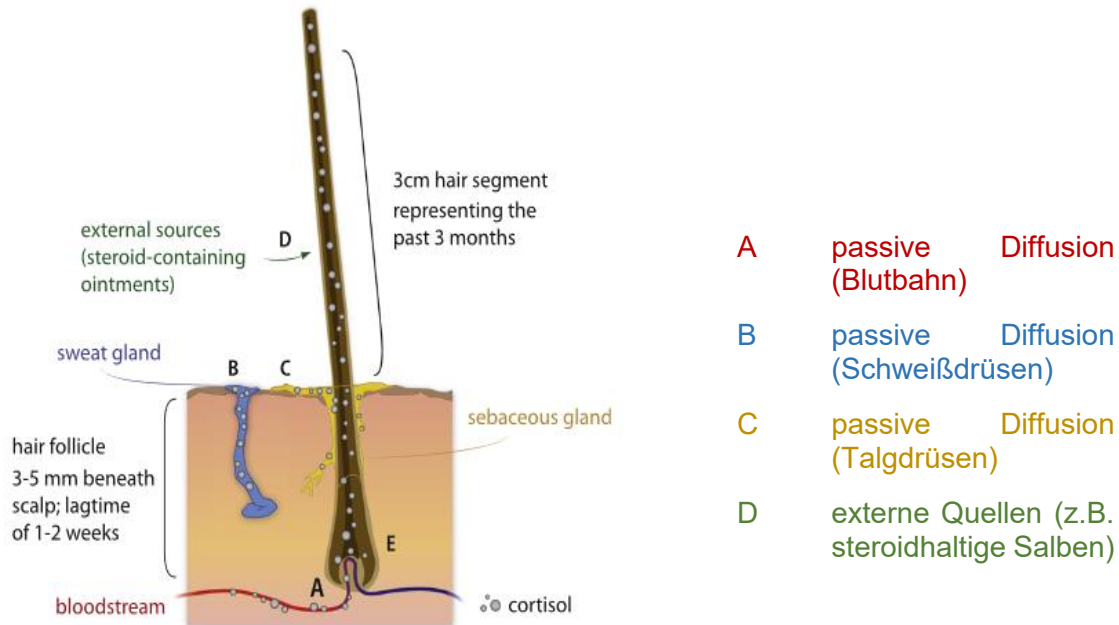
Die Integrität/ Funktionstüchtigkeit der Achse lässt sich außerdem nach pharmakologischer Stimulation, z.B. mithilfe des DEX-CRH-Tests, darstellen. Auf der Ebene physiologischer Messungen können weiterhin basale Cortisolwerte in Speichel, Urin und/ oder Blutserum im Rahmen eines Morgen- und Tagesprofils hinsichtlich der zirkadianen Rhythmik der endokrinen Stressachse untersucht werden. Diese Untersuchungsverfahren bilden aktuelle bzw. im Falle von Urin die Cortisolkonzentration der letzten 24 Stunden hinreichend ab (Herane Vives et al. 2015; Stalder und Kirschbaum 2012; Ruhl 2019). Längerfristige Beobachtungen des Cortisolspiegels können auf diesen Wegen nur durch zeit- und arbeitsaufwändige Wiederholungen der Probenentnahmen und -messungen erfolgen (Pruessner et al. 2003; Ruhl 2019).

Eine Alternative hierzu bietet die Messung des Haarcortisolspiegels (Herane Vives et al. 2015; Stalder und Kirschbaum 2012; Ruhl 2019), da basale Cortisolwerte im Haar vor allem längerfristige Veränderungen (Monate bis Jahre) der endokrinen Stressachse (HPA) repräsentieren. Hierfür wird die Probenentnahme aus dem hinteren Scheitelbereich der Kopfhaut empfohlen, da dort gemäß der ersten Untersuchungen von Cortisol in Haaren menschlicher Probanden durch Sauvé et al. die geringsten intraindividuellen Variationskoeffizienten für die Cortisolkonzentration nachgewiesen werden konnten (Karin et al. 2020; Sauvé et al. 2007). Im Rahmen dieser Studie wurden die ermittelten Cortisolwerte im Haar mit den gemessenen Cortisolkonzentrationen in Speichel, Blutserum und 24-Stunden-Urin verglichen. Die Cortisolkonzentrationen in Haar und 24-Stunden-Urin korrelierten hierbei positiv miteinander ($r = 0,333$, $P < 0,04$), während es keine signifikante Korrelation zwischen Haarcortisolkonzentration und Konzentration des Cortisols in Speichel bzw. Serum gab (Sauvé et al. 2007), was laut den Autoren darauf zurückzuführen sei, dass Speichel und Serum Punktmessungen darstellten, während der 24-Stunden-Urin ein Integral der Produktion abbildet, das im Vergleich näher am Integral der Produktion liegt, das durch die Haaranalyse gemessen wurde (Karin et al. 2020). Ferner muss bedacht werden, dass in Serummessungen das Gesamtcholesterin abgebildet wird, in den Haaren hingegen nur das freie Cortisol (Russell et al. 2012).

Dass Haare ein geeignetes Probenmaterial für die Darstellung der langfristigen systemischen Cortisolexposition sind, beweisen u.a. die Studien von (Thomson et al. 2010) und (Manenschijn et al. 2011), die bei Patienten mit bekanntem Morbus Cushing, dem eine endogene Überproduktion von Cortisol zugrunde liegt, eine signifikant erhöhte Cortisolkonzentration im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen nachweisen konnten (Thomson et al. 2010; Manenschijn et al. 2011; Russell et al. 2012).

Wie das Cortisol seinen Weg in das Kopfhaar des Menschen findet, ist bislang nicht endgültig geklärt; vermutet werden jedoch mehrere Ursachen (vgl. Abbildung 19) (Stalder und Kirschbaum 2012).

Abbildung 19: Mögliche Mechanismen der Cortisol-Inkorporation ins Haar und die retrospektive Reflexion der Langzeit-Cortisolsekretion



Quelle: (Stalder und Kirschbaum 2012)

Wie die Abbildung verdeutlicht, kann die Inkorporation von Cortisol sowohl auf dem Weg der passiven Diffusion (aus Blutbahn, Schweißdrüsen, Talgdrüsen) wie auch durch externe Quellen (z.B. durch steroidhaltige Salben) erfolgen (Gow et al. 2010; Lee et al. 2015; Meyer und Novak 2012; Pragst und Balikova 2006; Stalder et al. 2012a; Stalder und Kirschbaum 2012; Ruhl 2019). Geringe Mengen von Cortisol kann der Haarfollikel zudem selbstständig produzieren (Ito et al. 2005; Ruhl 2019). Dieser Anteil scheint jedoch vernachlässigbar klein, sodass er laut vorausgehenden Studien bei der Beurteilung des Cortisolspiegels nicht weiter ins Gewicht fällt (Stalder und Kirschbaum 2012).

Die Messung des Haarcortisolspiegels bietet neben der Möglichkeit zur Darstellung der Langzeitaktivität der HPA durch Speicherung von Substanzen, wie dem Cortisol, über mehrere Monate hinweg (Pragst und Balikova 2006), noch weitere Vorteile gegenüber den gängigen Untersuchungsverfahren mit Blut, Speichel und Urin (vgl. Tabelle 3) (Russell et al. 2012). Hinsichtlich des durch Haarproben darstellbaren Zeitraums der HPA-Aktivität darf trotz Unterschiede in der Wachstumsrate bei verschiedenen Ethnien, Geschlecht und Altersgruppen (Wennig 2000; Russell et al. 2012; Ruhl 2019), ein Mittelwert von etwa 1 cm pro Monat angenommen werden. Die sogenannten Haarfollikel, die etwa 3-4 mm unter der Kopfhaut im epidermalen Epithel zu finden sind, produzieren das Haar (Harkey 1993) innerhalb eines Zeitraums von ein bis zwei Wochen, bis es an die Hautoberfläche des Kopfes tritt (Stalder und Kirschbaum 2012). Demnach darf man annehmen, dass ein vom Schaft ausgehend 3 cm langes Haarsegment den Cortisolgehalt der vorausgegangenen drei Monate nachweist (Stalder und Kirschbaum 2012). Eine potenzielle Auswaschung von Cortisol wird erst ab einer Länge von über 6 cm angenommen, sodass ein dem Haarschaft anliegender Teil der Probe der Länge von 3 cm die HPA-Aktivität korrekt repräsentiert (Russell et al. 2012).

Zu den besagten weiteren Vorteilen zählt beispielsweise das nicht-invasive Entnahmeverfahren einer vergleichbar geringen Probe (10 mg Haare gelten als ausreichend) (Gow et al. 2010; Stalder und Kirschbaum 2012), sodass nicht von einer Verfälschung der

Cortisolkonzentration durch eine dem Verfahren geschuldeten zusätzlichen Cortisolausschüttung (wie z.B. beim Blut) ausgegangen werden muss. Auch eine Verfälschung der Messwerte aufgrund von Beeinflussung der Konzentrationen von CBG durch z.B. Schwangerschaft oder Kontrazeptiva ist - anders als beim Serumcortisol, das als „Gesamtcortisol“ sowohl das proteingebundene als auch das freie/ bioaktive Cortisol abbildet und somit im Rahmen der genannten hormonellen Einflussfaktoren erhöht ausfallen kann - durch Messung des lediglich „freien“ Cortisolanteils im Haar nicht zu erwarten (Russell et al. 2012). Ferner bleiben Haare, anders als Speichel oder Blut, von tagesabhängigen Schwankungen der Cortisolausschüttung im Sinne der zirkadianen Rhythmik überwiegend unbeeinflusst (Grass et al. 2015), und weisen auch bei wiederholten Messungen eine höhere intraindividuelle Stabilität - verglichen zu vorherigen Erhebungsverfahren - auf (Stalder et al. 2012b; Stalder und Kirschbaum 2012). Ebenfalls ist nicht von einer Verfälschung der HCC durch Rauchen auszugehen, was im Falle der Messung von Speichel-Cortisol als potenzieller Confounder diskutiert werden muss (Dettenborn et al. 2012). Auch der für die Probanden entstehende Aufwand fällt bei Haaren sehr gering aus (anders als bspw. bei der Sammlung von 24-Stunden-Urin) (Russell et al. 2012; Gow et al. 2010; Stalder und Kirschbaum 2012). Im Hinblick auf die zeitliche Nutzbarkeit von Proben, bietet die Lagerungsmöglichkeit von Haaren bei Raumtemperatur ohne etwaigen Substanzverlust eine effektivere und kostengünstigere Methode als die durch Kühlungs- und Gefrierungsverfahren aufwändigen Proben aus Urin, Speichel und Blut (Webb et al. 2010; Russell et al. 2012).

Tabelle 3: Vergleich der Eigenschaften verschiedener Untersuchungsmethoden bei der Messung von Cortisol

Eigenschaft	Blutserum	Speichel	Urin	Haar
Subjektiv empfundenes Ausmaß der Invasivität bei der Probengewinnung	hoch	gering	moderat	gering
Beeinflussung des Cortisolspiegels durch Probengewinnung?	möglich	möglich	möglich	nein
Voraussetzungen zur Lagerung der Proben	zentrifugieren, kühlen und gefrieren	kühlen oder einfrieren	kühlen oder einfrieren	über Jahre stabil bei Raumtemperatur
repräsentierte Zeitspanne	Momentaufnahme	Momentaufnahme	12-24 h	Monate bis Jahre
Beeinflussung durch Veränderungen des CBG?	ja, Messung des Gesamtcortisols	nein, nur Messung des freien Cortisols	nein, nur Messung des freien Cortisols	nein, nur Messung des freien Cortisols
Sind klinisch relevante Referenzbereiche etabliert?	ja	ja	ja	nein

Quelle: (Russell et al. 2012)

2.2 Psychische Symptome im Rahmen einer gestörten HPA-Regulation

Zahlreiche Studien belegen, dass beim Vorliegen einer psychiatrischen Störung oder psychischen Belastung, bei Schmerzen oder einer Unter- bzw. Überernährung, das in 1.4.2 vorbeschriebene komplexe Hormonsystem auf Kosten der HPA gestört, und somit die Anfälligkeit für psychische oder körperliche Beschwerden erhöht wird (Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. 1999).

Obwohl sich auf physiologischer Ebene zeigt, dass *akuter* Stress das Immunsystem aktiviert (im Sinne des „fight-or-flight-Syndroms“), führt *chronischer* Stress (wie bei psychischen

Erkrankungen der Fall) jedoch zu einer Unterdrückung der Immunfunktionen. Da Glucocorticoide das Immunsystem beträchtlich beeinflussen, können etwaige gesundheitliche Auswirkungen von Stress in Folge einer gestörten Cortisolausschüttung auf eine Störung der HPA zurückgeführt werden. Hierbei ist bekannt, dass sowohl eine länger andauernde Über- als auch Unterproduktion von Hormonen in Folge von Stress mit der Entwicklung verschiedener Krankheitsbilder assoziiert ist (McEwen 1998).

2.2.1 Hypercortisolämie

Im Falle einer Hypercortisolämie kann trotz der im Blut zirkulierenden erhöhten Cortisolkonzentration der selbstregulierende negative Feedback-Mechanismus (Hemmung der Ausschüttung von CRH im Hypothalamus → Hemmung der Ausschüttung von ACTH in der Hypophyse → Hemmung der Ausschüttung von Cortisol in den Nebennieren, vgl. hierzu 1.4.2.2) bei chronischem Stress nicht aufrecht erhalten werden (Fries et al. 2005; Sharpley et al. 2011). Im Zusammenhang mit diesem Überschuss an Cortisol werden Erkrankungen wie Fibromyalgie, eine frühe Überaktivierung des Immunsystems, gefolgt von einer depressiven Aktivierung, Anfälligkeit für Stress, Schmerzen und Müdigkeit (Fries et al., 2005), Muskelschwund und Hyperglykämie (Gardner und Shoebach 2007), atopische Dermatitis (Amano et al. 2008) und eine Unterdrückung der Hautimmunität, Osteoporose und Steroid-assoziiierter Diabetes mellitus (Chrousos 2009) diskutiert (Sharpley et al. 2011). Langfristig steht eine anhaltende erhöhte Ausschüttung von Cortisol im Verdacht, zu einem Anstieg der Serumlipide, und damit einhergehend zu Endothelschäden, koronarer Herzkrankheit/ischämischen Herzerkrankungen (Koertge et al. 2002; Smith et al. 2005) und akutem Lungenversagen (Jantz und Sahn 1999), sowie im Rahmen der vermittelten Immunsuppression (Segerstrom und Miller 2004) aufgrund einer Unterdrückung zellulärer und humoraler Abwehrmechanismen (Wittchen 2011) zu einem erhöhten Infektionsrisiko zu führen (Sharpley et al. 2011). Beispielhaft sei hier auch eine Studie genannt, in der Probanden mit chronischem Stress eine schlechtere Wundheilung (um 24 % verlängerte Wundheilungsdauer) und einen Mangel an wundheilungsfördernden Zytokinen Interleukin (IL)-1a und IL-8 aufwiesen, was den Einfluss von chronischem Stress auf das Immunsystem nochmals unterstreicht (Kiecolt-Glaser et al. 1995; Glaser et al. 1999).

Ferner berichten Sharpley et. al in ihrem Review aus 2011, dass in der Vergangenheit Beobachtungen aufgestellt wurden, nach denen ein erhöhter Cortisolspiegel aufgrund chronischen Stresses auch mit Veränderungen der Struktur und Funktion verschiedener Gehirnregionen (Ulrich-Lai und Herman 2009), wie beispielsweise einer Zerstörung von Hippocampusneuronen (Rao et al. 2009; Chrousos 2009) assoziiert sei – dies könne wiederum das Auftreten von Depressionen, Angststörungen (Holsboer 2004; Gillespie und Nemeroff 2005; Yuan 2008) und anderen psychiatrischen Krankheitsbildern begünstigen (Roozendaal et al. 2009)(Sharpley et al. 2011). In diesem Zusammenhang wurden insbesondere bei Depressionen erhöhte Cortisolwerte gemessen (Thomson und Craighead 2008), vor allem, wenn diese von psychotischen Symptomen begleitet wurden (Gillespie und Nemeroff 2005; Sharpley et al. 2011).

Ein im Jahre 2020 aufgestelltes mathematisches Modell liefert zudem nun Hinweise darauf, dass auch Veränderungen der HPA-Hormon-sezernierenden Drüsenmasse eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Dysregulationen im HPA-System spielt (Karin et al. 2020). Die Forschungsgruppe postuliert, dass HPA-Hormone als Wachstumsfaktoren auf die Hormondrüsen der HPA wirken würden und sich die Drüsenmasse somit über Wochen an äußere Einflüsse, wie bspw. chronischen Stress, anpasse. In Rahmen dieser Berechnungen zeigte sich außerdem der negative Einfluss einer gestörten Glucocorticoidrezeptor-Rückkopplung auf ein gesundes Zusammenspiel der HPA-Hormone (Karin et al. 2020). Da CRH im ZNS anxiogen wirkt, können durch das gestörte Zusammenspiel der Hormone Depressionen und Angststörungen auftreten (Kloet et al. 2005).

2.2.2 Hypocortisolämie

Auf der anderen Seite ist auch ein Mangel an Cortisol mit einer überschießenden Reaktivität des ANS, einem ungünstigen Krankheitsverlauf bei Neurodermitis, allergischem Asthma und anderen chronisch-entzündlichen oder autoimmunologischen Erkrankungen (Wittchen 2011) assoziiert. Ferner wurde bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten mit stress-assoziierten Erkrankungen (z.B. PTBS, Reizdarmsyndrom) bzw. chronischen Schmerzzuständen (chronisches Schmerzsyndrom, Fibromyalgie, chronische Rückenschmerzen) eine Hypocortisolämie festgestellt (Fries et al. 2005). Dabei wird gemeinhin angenommen, dass die Unterempfindlichkeit der HPA durch die längere Dauer der Hyperaktivität bei chronischem Stress im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus vermittelt wird (Hellhammer und Wade 1993), insbesondere komme es auf Dauer gemäß Fries et al. durch die „repeated hits“ zu

1. einer reduzierten Biosynthese bzw. Freisetzung von CRH, ADH, ACTH und Cortisol
2. einer Hypersekretion der genannten Stoffe mit konsekutiver Down-Regulierung/ reduzierter Sensitivität der zugehörigen Zielrezeptoren in der Körperperipherie
3. einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber dem negativen Glukokortikoid-Feedback
4. einer verringerten Konzentration von freiem Cortisol
5. einer reduzierten Wirkung von Cortisol auf seine Zielrezeptoren/-zellen/-gewebe (Fries et al. 2005; Sharpley et al. 2011).

Auch in anderen Untersuchungen wurde insbesondere der Aspekt der reduzierten Rezeptorsensitivität als Ursache der Unterempfindlichkeit der HPA und der daraus zu folgernden Hypocortisolämie diskutiert (Heim et al. 2000b; McEwen 2004; Petrowski et al. 2010; Petrowski et al. 2013).

Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Hypocortisolämie aufgrund des negativen Rückkopplungseffekts hemmend auf die Katecholaminsynthese und -sekretion wirkt und darüber das Immunsystem aufgrund der reduzierten anti-inflammatorischen Wirkung von Cortisol überaktiviert (Raison und Miller 2003; Fries et al. 2005; Sharpley et al. 2011).

2.2.3 Bedeutung der Haarcortisolkonzentration (HCC) als Biomarker für Stressregulation und Prädiktor psychischer Störungen

Zusammenfassend darf postuliert werden, dass sowohl die Über- wie auch die Unterproduktion von Cortisol mit Beeinträchtigungen des körperlichen Wachstums, der körperlichen Entwicklung, des Stoffwechsels und des Verhaltens (Chrousos 2009) zusammenhängt und somit mit zahlreichen peripheren Erkrankungen (bspw. arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, metabolisches Syndrom, psychiatrische Krankheitsbilder) assoziiert ist (McEwen 1998).

Bei Fragen nach dem Zusammenhang zwischen einer veränderten HPA und dem Auftreten psychischer Erkrankungen wurden bislang einige Studien veröffentlicht, in denen eine Messung der Cortisolkonzentration im Körper durch Untersuchungen des Blutserums, Urins oder Speichels der Probanden erfolgte. Deutlich geringer stellt sich jedoch die Zahl der Studien dar, in denen Haare als Untersuchungsmaterial verwendet wurden. Die Vorteile einer Haarprobenuntersuchung wurden im vorausgegangenen Kapitel 1.4.2.4 bereits vorgestellt. Nichtsdestotrotz bildet sich innerhalb dieser kleinen Gruppe durchgeführter Studien bislang ein sehr heterogenes Bild bezüglich der Ergebnisse ab: Der Zusammenhang zwischen einer veränderten HPA, subjektiv wahrgenommenem Stress und dem Auftreten diverser psychischer Krankheitsbilder wird derzeit noch uneinheitlich bewertet.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 wurden die Ergebnisse von insgesamt 14 Studien zu schweren Depressionen (n = 1129), 9 Studien zu Angststörungen (n = 732, einschließlich sozialer Angststörung, posttraumatischer Belastungsstörung, Panikstörung und gemischter Stichproben von Angststörungen und 4 Studien zu Schizophrenie (n = 180), die allesamt den Trier Social Stress Test (TSST) oder eine gleichwertige psychosoziale Stressaufgabe verwendeten, miteinander verglichen (Zorn et al. 2017). Es handelte sich hierbei um das erste

systematische Review, in dem die Cortisol-Stressreaktivität bei psychiatrischen Störungen mit standardisierten Cortisol-Ergebnissen durch Bestimmung der Area under the curve (AUC) unter Berücksichtigung der Zunahme AUCi (increase) und dem Grundwert AUCg (ground) der Cortisolkonzentration verglichen wurde (Zorn et al. 2017). Laut Autoren seien jedoch die fehlenden Informationen über potenzielle Confounder (z.B. Alter, Medikamente) und die große Heterogenität der gemessenen Cortisolkonzentrationen für eine systematische Auswertung der Evidenz erschwerend gewesen (Zorn et al. 2017).

In Zusammenschau deuteten die Ergebnisse auf eine dynamische Cortisol-Stressreaktivität bei psychiatrischen Krankheitsbildern hin:

2.2.3.1 Depressionen

Patienten mit Depressionen wiesen einen statistisch signifikant niedrigeren Cortisolanstieg AUCi ($p = 0,02$) unter psychosozialem Stress auf, der Grundwert AUCg unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant von dem der Kontrollgruppe ($p = 0,28$). Dies unterstreicht, dass die Messung der Cortisol-Reaktivität auf Stress psychopathologische Prozesse besser widerspiegeln kann als die alleinige Messung von Ausgangswerten (Zorn et al. 2017). Ferner waren insbesondere die geschlechtsabhängigen Veränderungen der Stressreaktivität auffällig, wobei Frauen mit akuter Depression eine signifikant niedrigere Cortisolkonzentration unter psychosozialen Stressbedingungen aufwiesen, während sich bei Männern mit akuter Depression ein gegensätzliches Bild, nämlich ein erhöhter Cortisolspiegel, zeigte. Depressive in Remission wiesen bei den Männern eine gleichermaßen veränderte Cortisol-Stressreaktivität auf, bei den Frauen war dieser Effekt weniger ausgeprägt. Diese Beobachtung stützt die von Booij et al. aufgestellte Hypothese, dass Personen mit neu aufgetretener depressiver Symptomatik eine stärkere Cortisolreaktion auf Stress zeigten als die Kontrollgruppe, wohingegen Probanden mit chronifizierter Depression eine abgeschwächte Cortisolreaktion aufwiesen (Booij et al. 2013).

2.2.3.2 PTBS, Panik- und Angststörungen

Während bei einer Depression also eine progressive Abstumpfung der Cortisol-Reaktivität vermutet wird (Zorn et al. 2017), deuten Studien im Falle einer PTBS bzw. Panikstörung auf eine der Erkrankung vorausgehende Hypocortisolämie (van Zuiden et al. 2011) und damit verbundene reduzierte Cortisolreaktion auf psychosozialen Stress (Wintermann et al. 2016) hin (s.u.).

In der Metaanalyse von Zorn et al. konnte zwischen der Gruppe von Patienten mit Angststörungen und der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied im Cortisolspiegel nach psychosozialem Stress detektiert werden (AUCi $p = 0,28$; AUCg $p = 0,87$). Auch hier zeigten sich jedoch geschlechtsabhängige Unterschiede im Sinne eines signifikant niedrigeren Cortisolanstiegs AUCi bei weiblichen Patienten mit Angststörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,04$) bei einem ähnlichen Grundwert AUCg ($p = 0,97$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wies die Gruppe der männlichen Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (AUCi $p = 0,53$; AUCg $p = 0,39$), wobei Männer mit Angststörung – im Gegenteil zu Frauen mit Angststörung – einen geringfügig höheren Cortisolanstieg als die Kontrollprobanden aufwiesen. An dieser Stelle muss jedoch bedacht werden, dass die Stichprobe durch eine heterogene Gruppe von Angsterkrankungen, so die soziale Angststörung, die posttraumatische Belastungsstörung, die Panikstörung und Mischformen, abgebildet wurde. Somit ist nicht klar zu differenzieren, inwieweit sich die Cortisolreaktion auf psychosozialen Stress bei verschiedenen Arten von Angsterkrankungen unterscheidet (Zorn et al. 2017).

Hingegen zeigte sich in früheren Untersuchungen eine erhöhte Speichelcortisolkonzentration bei Patienten mit Panikstörung während akuter Panikattacken (Bandelow et al. 2000). Dabei blieben Confounder (z. B. zirkadiane Rhythmik, Menstruationszyklus etc.) jedoch unberücksichtigt. Auch eine darauffolgende Untersuchung mithilfe der durch den Dexamethason-Corticotropin-Releasing-Hormon-Tests (DEX-CRH-Test) standardisierten Stressinduktion, bildete eine Hyperreaktivität bei Patienten mit Panikstörung ab (Schreiber et

al. 1996; Erhardt et al. 2006). Auch dieses Untersuchungsergebnis muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da auch hier keine Parallelisierung der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht erfolgt ist. Auch andere bedeutsame Einflussgrößen, wie bspw. der weibliche Zyklus, das Vorliegen von Komorbiditäten sowie die Einnahme von Psychopharmaka, blieben an dieser Stelle unberücksichtigt.

In einer Studie aus dem Jahre 2012, in dem die angesprochenen potenziellen Confounder berücksichtigt wurden, zeigten Patienten mit Panikstörung ebenfalls eine erhöhte Reaktivität der HPA im Sinne einer gemessenen Dissoziation zwischen ACTH und Cortisol Antwort im DEX-CRH-Test. Die Dauer der Erkrankung wirkte sich hierbei als Risikofaktor auf eine erhöhte HPA-Reaktivität aus (Petrowski et al. 2012).

Eine gegenteilige Beobachtung, nämlich eine erniedrigte HPA-Reaktivität auf unter Laborbedingungen induzierten Stress, wurde bereits im Jahr 2010 beschrieben. In der entsprechenden Studie wurde zum Vergleich der gemessenen Cortisolkonzentration als Antwort auf exogenen Stress auch die Cortisol-Wachreaktion (CAR) gemessen. Diese präsentierte sich auch bei den Patienten mit Panikstörung physiologisch, somit konnte die gemessene erniedrigte Responsivität der HPA verifiziert werden (Petrowski et al. 2010). Auch aktuellere Studien verlassen zunehmend die Theorie der Hyperreaktivität der HPA bei Angst- und Panikstörungen zugunsten der gegensätzlichen Hypothese einer reduzierten Cortisolantwort. Beispielhaft sei hier eine Studie aus 2012 genannt, in der gezeigt werden konnte, dass die Konzentration des Speichelcortisols bei Gesunden unter dem TSST anstieg, während es bei Patienten mit Panikstörung zu keinerlei Cortisol-Reaktion gekommen ist. Das Risiko für das Auftreten weiterer Episoden korrelierte hierbei positiv mit der reduzierten HPA-Antwort (Petrowski, K., Wintermann, G., Joraschky, P., Siepmann, M. 2011). Im Jahr 2013 wurde eine ähnliche Beobachtung gemacht: Unter psychischem Stress (durch TSST) stiegen ACTH, Cortisol im Speichel und Cortisol im Blutserum zwar sowohl in der Gruppe der Gesunden als auch in der Gruppe der Patienten mit Panikstörung an, allerdings bei den Erkrankten im deutlich geringeren Ausmaß. Somit kann auch hier von einer hyporeaktiven HPA-Antwort gesprochen werden (Petrowski et al. 2013). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2017 stützt diese Hypothese: Patienten mit Panikstörung und Patienten mit PTBS zeigten als Reaktion auf den TSST eine reduzierte Cortisol-Antwort in Serum-Messungen. Der ACTH-Spiegel bot hingegen keinen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe. Interessanterweise konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine komorbide Depression in keiner der Gruppen, weder bei Patienten mit Panik noch bei Patienten mit PTBS noch in der gesunden Vergleichsgruppe, einen signifikanten Einfluss auf den Cortisolspiegel ausübte. Bei einer primären Major Depression ohne komorbide Angsterkrankung wiesen die Patienten jedoch - wie auch in früheren Studien beschrieben - höhere Cortisolspiegel im Vergleich zu Gesunden auf (Wichmann et al. 2017a).

Hinsichtlich der Frage nach dem Einfluss von Psychotherapie auf den Verlauf einer Panikstörung, zeigte sich in einer Untersuchung aus dem Jahr 2016, dass ein schlechteres Ansprechen auf die Behandlung statistisch signifikant negativ mit der Cortisolkonzentration korrelierte. Somit wiesen Patienten mit den niedrigsten Cortisolspiegeln die geringste Verbesserung der agoraphobischen Ängste auf (Wichmann et al. 2017b).

Im selben Jahr wurde untersucht, ob sich die Cortisolreaktion bei Patienten mit langandauernder Panikstörung (> 1,5 Jahre Erkrankungsdauer) zu der von Patienten mit kürzer andauernder Panikstörung (< 1,5 Jahre Erkrankungsdauer) unterschied: Im direkten Vergleich der beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiderseits vorliegenden hyporeaktiven HPA-Antwort festgestellt werden. Insgesamt wiesen Frauen die geringsten Cortisolreaktionen im TSST auf (Wintermann et al. 2016).

Auch im Rahmen einer einwöchigen Studie der European Medicines Agency (EMA) mit 74 Probanden (Alter: Mittelwert $M = 27,92$, Standardabweichung $SD = 5,26$) konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Reaktivität der HPA und dem subjektiv empfundenen Stress der Teilnehmer nachgewiesen werden. Demnach zeigten Probanden mit - durch die Laborstressaufgaben verursachten - hohem Aggregationsstress einen verstärkten

Cortisolabfall innerhalb desselben Tages, sowie Probanden mit einem hohen chronischen Stresslevel eine verstärkte Abnahme des Cortisols über den Tag, wenn sie am Vortag starkem Aggregationsstress ausgesetzt waren (Stoffel et al. 2016).

Ebenfalls statistisch signifikante niedrigere Cortisolspiegel in Haaranalysen wiesen Probanden mit bipolarer Störung und komorbider Panikstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,019$) in einer Studie von Manenschijn et al. aus dem Jahre 2012 auf, nachdem die Kohorte in zwei Altersgruppen aufgeteilt worden war (Manenschijn et al. 2012). In der Gesamtschau zeigte sich zunächst bei der „reinen“ bipolaren Störung keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Cortisol-Reaktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,233$); in der Untergruppe der Probanden mit einem Erkrankungsalter von ≥ 30 Jahren fielen die HCC im Vergleich zur Untergruppe mit einem Erkrankungsalter von <30 Jahren und zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht aus ($p=0,004$). Ebenfalls erhöhte Cortisolwerte zeigten sich bei Probanden mit bipolarer Störung und anderen – außer Panikstörung – psychiatrischen Komorbiditäten ($p = 0,021$).

Auch in Bezug auf soziale Angststörungen konnte eine reduzierte HPA-Aktivität mit konsekutiver niedrigerer Cortisolkonzentration im Blutserum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei unauffälligen ACTH Messungen beobachtet werden (Petrowski et al. 2021).

2.3 Herleitung der Studienhypothesen

All diese Studienergebnisse bekräftigen die von Fries et al. aufgestellte Hypothese, der durch chronischen Stress vermittelten „repeated hits“ (Daueraktivierung der HPA), die eine hypocortisolämische HPA-Aktivität (= negatives Feedback) bedingt (Fries et al. 2005).

Aus den genannten Untersuchungen darf nun die eigentliche Fragestellung der vorliegenden Dissertation abgeleitet werden: Trotz der insgesamt sehr uneinheitlichen Forschungsergebnisse, deuten die neuesten Studien eher darauf hin, dass im Falle psychischer Störungen, die mit einem erhöhten chronischen Stresslevel korrelieren, ein Abfall der Cortisolkonzentration (im Sinne der „repeated hits“ Hypothese) zu erwarten ist (van Zuiden et al. 2011; Wintermann et al. 2016; Wichmann et al. 2017a; Petrowski et al. 2010; Petrowski et al. 2021; Petrowski et al. 2013; Petrowski, K., Wintermann, G., Joraschky, P., Siepmann, M. 2011; Stoffel et al. 2016; Manenschijn et al. 2012).

Zum aktuellen Forschungsstand ist jedoch unklar, ob die veränderte HPA-Aktivität (Hyporeaktivität) als Prädiktor und Vulnerabilitätsfaktor für psychische Störungen (z.B. Panikstörung) oder als Folge solcher zu verstehen ist (McEwen 2004). Ein Vergleich zwischen der HPA-Aktivität vor und nach Symptombeginn könnte daher in dieser Fragestellung aufschlussreich sein. In den vorausgegangenen Studien wurden durch mehrheitliche Untersuchungen von Speichel, Blut oder Urin lediglich „Momentaufnahmen“ der Cortisolkonzentration gemacht – durch Messung der Haarcortisolkonzentration (HCC) kann erstmals ein Langzeitparameter – vergleichbar mit dem HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin) beim Diabetes mellitus – herangezogen werden: Bei einer Haarwachstumsrate von ca. 1 cm pro Monat (Wennig 2000), kann bei einer Haarprobenlänge von 3 cm der Cortisolgehalt der letzten 3 Monate abgebildet werden. Vor allem die Vorteile des non-invasiven und unter Standardisierung durchführbaren Entnahmeverfahrens, sowie die Einsetzbarkeit der HCC als retrospektiver Biomarker der Cortisolausschüttung (Staufenbiel et al. 2013) und damit auch die Möglichkeit zur Messung chronischen Stresses (Lee et al. 2015), machen Haarproben zu einem effektiven Langzeitparameter der HPA-Aktivität und hierdurch zu einem potenziellen Prädiktor in der Diagnostik stresskorrelierter Erkrankungen. In einem systematischen Review von Staufenbiel et al. fassen die Autoren die Ergebnisse von 19 Studien zusammen, in denen beobachtet wurde, dass die HCC bei schweren Depressionen erhöht, bei bipolaren Störungen nur bei Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn erhöht, bei Patienten mit generalisierter Angststörung oder Panikstörung, sowie (nach anfänglichem Cortisolanstieg) auch bei PTBS jedoch erniedrigt waren (Staufenbiel et al. 2013). Somit unterstützen diese Ergebnisse die Beobachtungen aus vorausgegangenen Untersuchungen mit Blut, Speichel und Urin und bestätigen damit, dass Haare ein zuverlässiges Biomaterial zur Erforschung psychischer Krankheitsbilder darstellen.

Vor diesem Hintergrund wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- H1: Patienten mit psychischer Symptomatik haben < HCC als Gesunde
- H2: je < HCC desto stärker die psychische Symptomatik (negative Korrelation)
- H3: die gemessene psychische Belastung bleibt zum Zeitpunkt T1 zu T2 stabil

Die erste Hypothese soll die bereits in vorausgegangenen Studien beobachtete Hyporesponsivität der HPA-Achse bekräftigen. In der zweiten Hypothese gehen wir der Frage nach, ob das HCC als Marker für die Schwere einer psychiatrischen Erkrankung bzw. den subjektiv empfundenen Stress herangezogen werden kann. Durch die dritte Hypothese soll die im Jahr 2016 gemachte Beobachtung, dass niedrige Cortisolspiegel (wie von uns bei Panikpatienten erwartet wird, siehe Hypothese 1) mit einem schlechteren Therapieansprechen korrelieren (Wichmann et al. 2017b), überprüft werden.

2.4 Zielsetzung

Im Rahmen einer multizentrischen Studie sollte das Aufkommen psychischer Erkrankungen in internistischen Notaufnahmen/ Chest Pain Units (CPU) untersucht werden. Hierbei wurde bei Patienten, die sich mit pectanginösen Beschwerden (Thoraxschmerzen, Brustenge, etc.), Dyspnoe, Unwohlsein, innerer Unruhe o.ä. vorstellten, zunächst im Rahmen der internistischen Routineuntersuchungen eine primär kardiale Genese der Symptome ausgeschlossen. Nach nicht-invasivem bzw. invasivem Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms oder anderer somatischer Erkrankungen, wurde mit den Patienten die Möglichkeit einer differentialdiagnostisch zu erwägenden psychosomatischen Genese besprochen.

Nach umfassender Aufklärung über die zugrundeliegende Studie, konnten die Patienten freiwillig nach angemessener Bedenkzeit in eine Teilnahme an der Studie einwilligen. Die vorrangigen Ziele der Untersuchung sind vor allem die Früherkennung psychischer Krankheitsbilder, eine höhere Patientenzufriedenheit in den Notfalleinrichtungen („nicht nur Ausschluss des akuten Koronarsyndroms, sondern auch Differentialdiagnosen erwägen“) sowie zeitnahe und adäquate Anbindung an eine ambulante Weiterbetreuung beim niedergelassenen Psychologen oder Psychiater. Weiterhin sollte anhand des hohen Aufkommens psychisch erkrankter Patienten auf die Notwendigkeit einer umfassenden Diagnostik – nicht unbedingt in den Notfalleinrichtungen, aber zumindest in der ambulanten Weiterbehandlung der Patienten – hingewiesen werden. Es gilt, die Mitarbeiter der Notfalleinrichtungen auch für psychische Krankheitsbilder zu sensibilisieren und ihren differentialdiagnostischen Blick auch für psychosomatische Ursachen der Symptomatik zu schärfen. Zudem sollte der Zusammenhang zwischen Cortisol als chronischem Stressparameter und dem Auftreten psychischer Erkrankungen untersucht werden.

Hierbei wurden verschiedene etablierte Fragebögen zur Diagnostik diverser psychiatrischer Krankheitsbilder verwendet. Da Patienten mit Panik- oder Angststörung aufgrund ihrer Symptome, die wie ernsthafte physische Krankheiten anmuten (Panikattacken ähneln symptomatisch z.B. einem Herzinfarkt), im Vergleich zu anderen psychisch Erkrankten sehr häufig in Notfallambulanzen vorstellig werden (Klerman 1991), soll im Rahmen der vorliegenden Dissertation auch ein besonderes Augenmerk auf dieses Patientenkollektiv gelegt werden.

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass Panikattacken nicht nur im Rahmen einer Panikstörung auftreten, sondern auch ein sensibler diagnostischer Marker für spätere Angst- oder depressive Störungen darstellen. Annähernd 90 % aller Patienten, die unter Panikattacken leiden, entwickeln im weiteren Verlauf eine Angststörung oder depressive Störung, hiervon etwa jeder Zweite eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie (Goodwin et al. 2005). Dies unterstreicht nochmals die Entscheidung des Studienteams, sich im Rahmen der durchgeführten Untersuchung vor allem auf die Diagnostik der Depression, Angst- und Panikstörungen zu konzentrieren.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Das Studiendesign

Die vorliegende Dissertationsschrift ist Teil des Forschungsprojektes der Abteilung Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen psychischen Störungsbildern und endokrinen Einflüssen.

Die multizentrische Studie wurde unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Katja Petrowski in der CPU der Universitätsklinik in Mainz, der CPU des MKM Marienhaus Klinikums Mainz und der Zentralen Notaufnahme der Main Kinzig Kliniken Gelnhausen durchgeführt. Dort wurden im Zeitraum vom 25.08.2020 bis zum 25.11.2024 insgesamt 467 Personen zur Studie eingeladen. Davon konnten innerhalb des beschriebenen Zeitraums 102 Studienteilnehmer rekrutiert werden, die übrigen 365 Personen meldeten sich nicht zurück, konnten nicht erreicht werden, lehnten eine Teilnahme ab, fielen durch Drop-Out während der Studienteilnahme aus bzw. sendeten die Haarproben bzw. Fragebögen nur unvollständig zurück (unvollständige Datensätze wurden gemäß der Per-Protokoll-Analyse nicht verwertet) oder mussten aufgrund der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Dissertationsschrift konnten daher von 73 Patienten und 29 Kontrollprobanden lediglich die vollständigen Datensätze von N = 23 (Kontrollgruppe) und N = 27 (Experimentalgruppe) für eine Zwischenberechnung und statistische Analyse verwendet werden. Hierbei wurden die Datensätze von 22 Frauen (davon 10 in der Kontrollgruppe und 12 in der Experimentalgruppe) und 28 Männern (davon 13 in der Kontrollgruppe und 15 in der Experimentalgruppe) ausgewertet, von denen sich 20 Teilnehmer innerhalb der Altersgruppe 18-34 Jahre befanden, 14 innerhalb der Altersgruppe 35-50 Jahre und 16 Probanden innerhalb der Altersgruppe 51-65 Jahre.

Anhand der im Folgenden näher beschriebenen Standardfragebögen wurden die Probanden zum Zeitpunkt T1 einer psychologischen Diagnostik unterzogen. Zur Messung der unmittelbar und längerfristig vor der Panikattacke vorliegenden Cortisol-Konzentration im Körper, wurde den Studienteilnehmern eine Haarprobe entnommen. In einem dritten Schritt wurden die Patienten ab vier Wochen nach der dokumentierten Panikattacke, zum Zeitpunkt T2, telefonisch mittels SCID-5-CV (Beesdo-Baum, K., Zaudig, M., Wittchen, H.-U. 2019) befragt. Die mittlere Zeitspanne zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 lag bei der vorliegenden Kohorte bei ca. 71 Tagen. Die vorliegende Dissertationsschrift beruht auf den aus den drei Studienschritten erhobenen und ausgewerteten Daten.

Alle Untersuchungen und Befragungen erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Antragsnummer 2019-14765) und gemäß der Deklaration von Helsinki.

Nachdem in den vorausgegangenen Kapiteln die notwendigen Grundlagen in der Thematik, die aktuelle Studienlage, das Theorem und die zentralen Fragen der Studienarbeit vorgestellt wurden, sollen nun das methodische Vorgehen, die Stichproben und verwendeten Materialien beschrieben werden.

3.1.2 Screening der Studienteilnehmer

Den Fragebögen und der Haarprobenentnahme gingen bei jedem Studienteilnehmer der Patientengruppe eine gründliche internistische körperliche Untersuchung, einschließlich Anamneseerhebung, Blutbilduntersuchung, EKG-Auswertung und ggf. Röntgenaufnahmen des Thorax, voraus. Erst nachdem somatische Ursachen für die (Panik-)Symptomatik ausgeschlossen werden konnten, durfte das Aufklärungsgespräch über die Teilnahme an der Studie durchgeführt werden.

Im Rahmen dessen wurden dem potenziellen Probanden eine ausführliche Patienteninformation inkl. Einwilligungsbogen, sowie ein Flyer „*Gesundes Herz - woher kommt der Schmerz?*“ ausgehändigt. Das informelle Schreiben enthielt nähere Angaben zu Ziel und

Zweck der Studie, Ablauf der Studie, Nutzen und Risiken, Freiwilligkeit der Studienteilnahme und Widerrufsmöglichkeit, sowie datenschutzrechtliche Informationen. Zusätzlich wurden die genannten Aspekte im persönlichen Gespräch gemeinverständlich erläutert und die Möglichkeit zur Diskussion offener Fragen bzw. Klärung etwaiger Unklarheiten eingeräumt. In Folge des ausführlichen Aufklärungsgesprächs und nach angemessener Bedenkzeit, wurde die Einwilligung zur Teilnahme an der vorliegenden Studie schriftlich fixiert. Unter Angabe von Vor- und Nachname, Geburtsmonat und -jahr, erklärte sich der Proband damit einverstanden, dass seine für den Zweck der Studie nötigen personenbezogenen Daten erhoben, anonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen, auch auf elektronischen Datenträgern; dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keine Rückschlüsse auf seine Person zulässt, veröffentlicht werden dürfen; dass die Daten ausschließlich zum Zweck der Studie und nur durch Studienmitarbeiter verarbeitet werden durften; dass die für den Zweck der Studie entnommene Haarprobe, anonymisiert durch Frau Univ. Prof. Katja Petrowski, durch das zuständige Labor untersucht werden durfte. Weiterhin bestätigte der Proband mit seiner Unterschrift, dass er ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt wurde, eine ausreichende Zeit zur Entscheidungsfindung und die Gelegenheit zu einem weiteren klärenden Beratungsgespräch hatte. Er erklärte weiterhin, dass er die beiliegende Patienteninformation erhalten, gelesen und verstanden hatte. Im besonderen Hinblick auf die Verarbeitung seiner personenbezogenen Daten, bestätigte der Proband, dass er gemäß Art. 13 DS-GVO umfassend informiert wurde, dass er freiwillig an der Studie teilgenommen hatte und jederzeit, ohne Angaben von Gründen, die Teilnahme an der Studie widerrufen bzw. unterbrechen konnte.

3.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Allgemeine Einschlusskriterien aller Studienteilnehmer waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren, ausreichende deutsche Sprachkenntnisse, Mitteilungsbereitschaft sowie die obligatorische schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

3.1.2.2 Patientengruppe

Das Probandenkollektiv der Untersuchungsgruppe ergab sich aus Patienten, die in den Zentralen Notaufnahmen/ CPU der Universitätsklinik und dem Marienhaus Klinikum Mainz sowie der Main-Kinzig Klinik Gelnhausen gemäß folgender Einschlusskriterien vorstellig wurden:

- Ausschluss einer somatischen Ursache der Symptome und Vorliegen einer primären Panikstörung gemäß ICD-11 (WHO)
- sekundär durften Anpassungsstörungen oder Alkoholmissbrauch vorliegen
- sekundär durften andere psychische Störungen vorliegen (somatoforme Störungen, Essstörungen)

Für die Studie galten folgende Ausschlusskriterien:

- sekundär durfte keine Soziale Phobie mit Angst vor öffentlichem Reden vorliegen
- es durften keine psychotischen, bipolaren oder demenziellen Störungen vorliegen
- es durften keine Major Depression, Substanzabhängigkeit, Generalisierte Angststörung oder Borderline-Störung vorliegen
- keine Einnahme von die HPA beeinflussenden Medikamenten (Neuroleptika, Psychopharmaka, Corticosteroiden)

3.1.2.3 Kontrollgruppe

Für die Stichprobe der Normalbevölkerung wurden ebenfalls Patienten der Notaufnahmen/ CPU, bei denen keine Angst- oder Panikstörung, aber auch keine kardiale oder sonstige somatische Ursache für die Beschwerden gefunden werden konnte, zur Untersuchungsgruppe in Abhängigkeit von den Kontrollvariablen Alter, Geschlecht, Zyklusstatus und orale Kontrazeption bei Frauen, sonstige Medikation, Nikotinkonsum und BMI gematcht. Es galten folgende Einschlusskriterien:

- kein Vorliegen einer primären Panikstörung oder anderer psychischer Störungen gemäß ICD-11 (WHO)

Zum Ausschluss aus der Kontrollgruppe führten folgende Kriterien:

- Panikstörung oder andere psychische Störungen aktuell oder in der Vergangenheit
- Erleben einer traumatischen Erfahrung gemäß ICD-11 (WHO) in der Vergangenheit

3.2 Materialien und Erhebungsinstrumente

Die Datenerhebung stützte sich auf nachfolgend näher beschriebene

- demographische Daten,
- Daten der standardisierten Fragebögen,
- Daten aus Haarprotokoll und dem Fragebogen zu Gesundheit und Wohlbefinden,
- Messwerte der Haarcortisolkonzentrationen,
- Daten der Strukturierten Klinischen Interviews (SCID-5-CV; (Beesdo-Baum et al. 2019))

3.2.1 Symptom-Checkliste (SCL-27)

Die psychosoziale Beteiligung an somatischen Beschwerden wurde mithilfe der gekürzten Version der Symptom-Checkliste-90 (Derogatis 1977), der sog. Symptom-Checkliste-27 (SCL-27), untersucht (Hardt et al. 2005; Derogatis 1977). Die Entscheidung zugunsten der SCL-27 fiel nicht nur aufgrund des Vorteils der Zeitersparnis in der Bearbeitungsdauer gegenüber der SCL-90, sondern auch, da das Vorgängermodell in vorausgegangenen Untersuchungen teststatistische Schwierigkeiten aufwies (Hardt et al. 2005). Die SCL-27 zeigte in diesem Zusammenhang eine höhere Reliabilität im Sinne eines aussagekräftigen Cronbachs α ($\alpha > 0,70$ für die Subskalen, $\alpha > 0,90$ für den globalen Schwere-Index (GSI-27)) im Vergleich zur SCL-90. Auch die Diskriminierungsfähigkeit fiel im Vergleich zum Vorgängermodell besser aus. Zum aktuellen Forschungszeitpunkt wird daher die Verwendung der SCL-27 empfohlen (Hardt et al. 2005).

Im SCL-27 erfolgt die Bewertung der Items gemäß einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“). Die abgefragten Symptome reichen von somatischen Beschwerden (z.B. „Schwindel“) bis hin zu konkreten Fragen nach Ängsten, Unsicherheiten und negativen Emotionen (z.B. „Gefühl, dass andere mich nicht leiden können“). Die Dichotomisierung der Skalen wird im Rahmen sechs aussagekräftiger Kennwerte (s. Tabelle 4) und eines GSI-27 abgebildet (Hardt et al. 2005). Je höher der Wert, der aus den Skalierungen berechnet wurde, desto schwerer fiel die Symptomatik aus (vgl. hierzu Tabelle 4).

Tabelle 4: Kennwerte zur Dichotomisierung der Skalen der SCL-27.

Dimension	Frauen		Männer	
	Cut-off	% Fälle	Cut-off	% Fälle
DEP: depressive Symptome	> 1,00	12,70	> 0,50	14,75
DYS: dysthyme Symptome	> 1,00	12,64	> 0,75	11,73
VEG: vegetative Symptome	> 0,80	12,80	> 0,50	12,24
AGO: agoraphobe Symptome	> 0,80	9,94	> 0,25	10,50
SOP: soziophobe Symptome	> 1,00	9,62	> 0,75	10,52
MIS: Symptome v. Misstrauen	> 1,00	14,18	> 1,00	11,81

Quelle: Die Symptomcheckliste 27: Entwicklung eines kurzen Screening Instrumentes für psychische Beschwerden. Hardt et al., 2005.

Interpretation: Cut-off-Werte im Bereich von > 0.80 – 1.00 bei Frauen und Cut-off-Werte im Bereich von > 0.50 – 1.00 bei Männern wurden als „nicht gesund“ definiert. Als Vergleichsparameter wurden aktuelle Normwerte einer deutschen Bevölkerungsstichprobe herangezogen (Hardt et al. 2005).

3.2.2 Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS-9)

Zur Untersuchung auf belastende Ereignisse wurde eine modifizierte Version des TICS (Schulz, P., Schlotz, W. and Becker, P. 2004), das sog. „TICS-9“, das sich durch neun Items deutlich schneller als die Vorgängerversion mit insgesamt 56 Items bearbeiten und auswerten ließ, angewendet. Trotz Kürzung konnten durch gezielte Auswahl der Items alle Subdomänen der Vorgängerversion (Arbeitsüberlastung, Soziale Überlastung, Erfolgsdruck, Unzufriedenheit mit der Arbeit, Überforderung bei der Arbeit, Mangel an sozialer Anerkennung, Soziale Spannungen, Soziale Isolation, Chronische Besorgnis) (Ditzen und Nater 2006) abgebildet werden. Das TICS-9 zeigte eine sehr hohe Korrelation mit dem Vorgängermodell ($r = .94$), sowie eine moderate Korrelation ($r = .58$) mit der subjektiven Stresswahrnehmung im vorausgegangenen Monat (Petrowski et al. 2020). Damit ist diese Screeningskala der „SSCS“ (12-Item-Screening-Skala, einer ebenfalls gekürzten TICS-Version) unter dem Aspekt der Bearbeitungsdauer überlegen.

Zur Durchführung des TICS-9 mussten die Probanden eine Einschätzung auf fünf Skalenniveaus (nie - selten - manchmal - häufig - sehr häufig) abgeben, wie häufig ein intrinsischer oder extrinsischer Stressor in den vorausgegangenen drei Monaten aufgetreten ist. Es handelte sich hierbei sowohl um interaktionsbezogene Fragestellungen (z.B. *„Ich habe Auseinandersetzungen mit anderen Menschen [...]“*) als auch um die subjektive Bewertung des eigenen Handelns (z.B. *„Obwohl ich mich bemühe, erfülle ich meine Aufgaben nicht so wie es sein sollte.“*). Je höher der Summenwert aus den Skalen ausfiel, desto höher wurde die Gesamtbelastung des Probanden subjektiv eingeschätzt.

3.2.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) und Trauma History Questionnaire (THQ)

Zur Überprüfung eines Kindheitstraumas wurde den Probanden ein auf neun aussagekräftige Items beschränkter Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt. Dieser beinhaltete sowohl Anteile aus dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; Original von (Bernstein, D.P. & Fink, L. 1998); deutsche Übersetzung von (Gast, U., Rodewald, F., Benecke, H.-H. & Driessen, M. 2001) als auch Inhalte aus dem Trauma History Questionnaire (THQ; Original von (Green 1996); deutsche Übersetzung von (Maercker 2002) (Maercker, A. & Bromberger, F. 2005).

Das CTQ beruht auf einer fünfstufigen Likert-Skala, anhand derer der Studienteilnehmer die Häufigkeit eines Kindheitserlebnisses (*„nie“, „selten“, „manchmal“, „häufig“, „sehr oft“*) angeben konnte. Hingegen verfolgt das THQ ein rein dichotomes Antwortschema, wobei im Falle einer Bejahung teilweise eine weitere Konkretisierung in Bezug auf Häufigkeit (z.B. *„ja, oft“, etc.*), subjektivem Erleben oder Art des Erlebnisses (z.B. zwischenelternliche Handgreiflichkeiten: *„ja, Vater gegen Mutter“, „ja, Mutter gegen Vater“, etc.*) folgte. Die Items 6 (*„Wie war die finanzielle Situation vom 1.-14. Lebensjahr?“*) und 7 (*„Gab es in Ihrer Kindheit oder Jugend (bis 14 J.) [...] Erlebnisse sexueller Art[...]“*) stammen aus der Mainzer Strukturierten Biographischen Anamnese (Egle 1993; Egle U.T., Hardt J., Franz M., Hofmann S.O. 2002).

Sie wurden als Einzelitems ohne Vergleich mit Referenzwerten ausgewertet. Die Items 9 a-d (*„Meine Familie gab mir Stärke und Unterstützung“, etc.*) wurden einem Childhood Questionnaire von 2013 entnommen (Brian et al. 2014).

Gemäß WHO-Definition aus dem Report of the Consultation on Child Abuse Prevention im Jahre 1999 (*„Kindesmissbrauch oder -misshandlung umfasst alle Formen der körperlichen und / oder emotionalen groben Misshandlung, des sexuellen Missbrauchs, der Verwahrlosung, der Vernachlässigung oder der kommerziellen bzw. anderweitigen Ausbeutung, die zu einer tatsächlichen oder möglichen Gefährdung der Gesundheit, des Überlebens, der Entwicklung oder der Würde des Kindes führen.“*) (Wingenfeld et al. 2010), konnte der Fragebogen so alle Formen aktiver (physischer, psychischer, sexueller oder emotionaler Natur) sowie passiver (körperliche und emotionale Vernachlässigung) Gewalt gegen Kinder, sowie die konkreten Lebensumstände, unter denen der Proband aufgewachsen ist, abbilden.

3.2.4 Patient Health Questionnaire (PHQ-D)

Zur Untersuchung der Probanden auf eine etwaige Depressivität bzw. zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Störung, wurde der aus neun Items aufgebaute Fragebogen PHQ-9 aus dem Gesundheitsbogen für Patienten (PHQ-D) gewählt. Anhand einer vierstufigen Likert-Skala (0 = „überhaupt nicht“, 1 = „an einzelnen Tagen“, 2 = „an mehr als der Hälfte der Tage“, 3 = „beinahe jeden Tag“) beurteilten die Studienteilnehmer retrospektiv die Häufigkeit des Auftretens depressiver Gedankengänge oder Gefühle in den vorausgegangenen zwei Wochen vor Testung. Anschließend sollten die Probanden in einer vierstufigen Skala (0 = „überhaupt nicht“, 1 = „etwas“, 2 = „relativ stark“, 3 = „sehr stark“) das Ausmaß der depressionsbedingten Einschränkungen im Alltag beurteilen. Die weitere Differenzierung hinsichtlich des Schweregrades einer Depression ließ sich durch Summation der Skalenwerte valide und zuverlässig verdeutlichen. Bei einem Ergebnis von 0 lag keine Depressivität des Studienteilnehmers vor. Punktwerte zwischen 1 und 27 wurden entsprechend des in Tabelle 3 aufgeführten Schemas nach dem Vorschlag von Kroenke et al., 2001, in vier Subkategorien eingeordnet.

Tabelle 5: Interpretation des Summenwertes (Einordnung des Schweregrades der Depressivität).

Skalensummenwert	Schweregrad der Depression
1-4	Minimale depressive Symptomatik
5-9	Milde depressive Symptomatik
10-14	Mittelgradige depressive Symptomatik
15-27	Schwere depressive Symptomatik („Major Depression“)

Quelle: Kroenke et al., 2001

Hieraus wurde weiterhin deutlich, dass ein erhöhtes Depressivitätsniveau mit einer Zunahme von symptombezogenen Schwierigkeiten, der Anzahl an Krankheitstagen und der Inanspruchnahme medizinischer Maßnahmen einhergehen (Kroenke et al. 2001). Ebenfalls im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass höhere Skalensummenwerte des PHQ-9 mit mehr der im Gesundheitsfragebogen SF-20 abgebildeten Einschränkungen korrelierten (Kroenke et al. 2001). Hinsichtlich der Testgüte zeigt der PHQ-9 im Rahmen einer Meta-Analyse sehr gute Ergebnisse mit einem hohen Wert für Sensitivität (80 %) und Spezifität (92 %) auf (Gilbody et al. 2007). Auch die Reliabilität des PHQ-9 erwies sich bei einer internen Konsistenz mit Cronbachs $\alpha = 0.88$ (Gräfe et al. 2004) bzw. $\alpha = 0.89$ (Kroenke et al. 2001) als sehr gut.

3.2.5 Fragebogen zu Gesundheit und Wohlbefinden

Im Fragebogen zu Gesundheit und Wohlbefinden wurden chronische Autoimmunerkrankungen (z.B. Rheuma, Multiple Sklerose, etc.), Infektionskrankheiten (z.B. HIV etc.), psychische Erkrankungen (z.B. Depression, Psychosen, etc.) und vorausgegangene Psychotherapien, Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Angina pectoris, etc.), Kreislauf-/ Gefäß- und Lungenerkrankungen (z.B. COPD, etc.), Lebererkrankungen (z.B. Leberverfettung, etc.), Nieren-/ Harnwegserkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz, etc.), chronische Erkrankungen des Verdauungstraktes (Magen, Darm), Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Gicht, etc.), vorausgegangene Operationen, regelmäßige Medikamenteneinnahmen, Allergien/ Unverträglichkeiten, Konsumverhalten (Drogenabusus, Nikotinabusus) und aktuell belastende Situationen abgefragt. Weibliche Studienteilnehmer sollten zudem Angaben zu Schwangerschaft, Menopause/ Zyklus und hormoneller Verhütung machen. Bezogen auf die vorausgegangenen letzten zwei bis drei Monate, wurden die Probanden nach ihrem subjektiven körperlichen und psychischen Wohlbefinden, Beschwerden, außergewöhnlichen Belastungen, Konsumverhalten (Drogen, Alkohol, Nikotin), sportlicher Aktivität und Schlafqualität befragt.

3.2.6 Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV) und Panik- und Agoraphobieskala (PAS)

Der den Studienteilnehmern ausgehändigte Fragebogen wurde konzipiert auf Basis des Fragebogens zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung (AKV; (Ehlers A., Margraf J., Chambless D. 2001), der überwiegend auf den Fragebögen zu angstbezogenen Kognitionen (Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ; (Chambless et al. 1984), zur Angst vor körperlichen Symptomen (Body Sensations Questionnaire (BSQ; (Chambless et al. 1984) und zu körperbezogenen Ängsten (Mobility Inventory (MI; (Chambless et al. 1985) beruht, sowie auf Grundlage der Panik- und Agoraphobieskala (PAS; (Bandelow 2016).

Anhand einer Symptomliste konnten die Probanden etwaige Leitsymptome (*Atemnot, Herzklopfen, etc.*) innerhalb der der Testung vorausgegangenen Woche ankreuzen. Weiterhin konnten sie aus einer Liste von 27 Items Situationen und Orte auswählen, die bei ihnen - ohne in Begleitung einer weiteren Person zu sein - zu einem Vermeidungsverhalten geführt hatten. Die entsprechende/n Situation/en sollte/n folgend in der für den Probanden individuellen subjektiven Wichtigkeit (*0 = unwichtig bis 4 = extrem wichtig*) beurteilt werden. In zwölf weiteren Items konnte anhand einer fünfstufigen Skala das Ausmaß von angstbezogenen Kognitionen, Erwartungsängsten und Ängsten vor körperlichen Auswirkungen eingeschätzt werden. Insbesondere die sog. „Angst vor der Angst“, oder auch Erwartungsangst, sei hier als Schlüsselsymptom für Panikstörungen zu nennen. Bereits Clark schrieb in seiner Abhandlung von 1986, dass Patienten mit Panikstörung dazu neigten, körperliche Symptome als Merkmal einer für Körper und Seele bedrohlichen Situation anzusehen (Clark 1986; Geue et al. 2016).

Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse, wurde die Summe der Items wie folgt ausgewertet:

Tabelle 6: Interpretation des Summenwertes (Einordnung des Schweregrades der Panik- und Agoraphobiesymptomatik).

Skalensummenwert	Schweregrad der Panik- und Agoraphobiesymptomatik
0-8	Grenzwertige Symptomatik bzw. Remission
9-18	Leichte Symptomatik
19-28	Mittelgradige Symptomatik
29-39	Schwere Symptomatik
≥ 40	Sehr schwer

Quelle: Bandelow, 2016

Hinsichtlich der Testgüte liefert die PAS gute Ergebnisse: Die interne Konsistenz verdeutlichte mit einem Wert von Cronbachs $\alpha = .86$ in der Selbst- und $\alpha = .85$ in der Fremdbeurteilungsversion ein sehr gutes Maß für die Reliabilität der Methode. Die Interrater-Reliabilität der Fremdbeurteilungsversion liegt mit einem Wert von $r = .78$ in einem guten Bereich hinsichtlich der Objektivität. Im Vergleich zu anderen Panikskalen erwies sich der PAS sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdbeurteilungsversion als ausreichend valide ($r = .76$ bis $r = .81$) (Brickenkamp und Brähler 2002).

3.2.7 Haarprotokoll und Haarproben

Im Haarprotokoll wurden Angabe zum natürlichen Haarzustand (Haarfarbe, Locken/ Wellen) abgefragt. Daneben wurden Daten zur Anzahl der Haarwäschen pro Woche, der Haarfärbung bzw. -tönung und zu äußeren Anwendungen (Dauerwelle, Glätteisen, Haarwuchsmittel, etc.) erhoben.

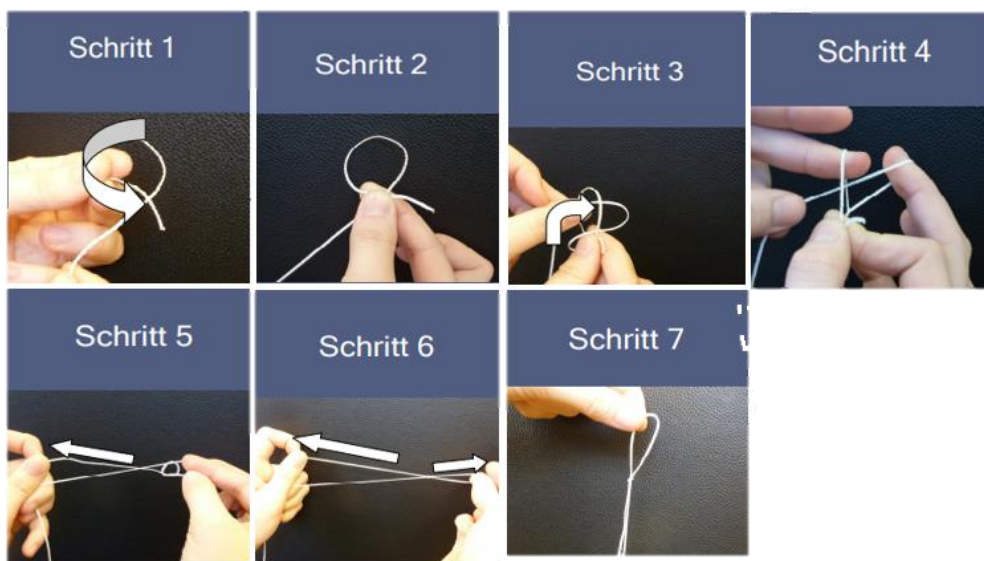
3.2.7.1 Materialien zur Haarprobenentnahme

- Kamm
- Haarklemme
- Haarschneideschere
- Aluminiumfolie

- zwei Bindfadenschlaufen*
- Büroklammern
- Permanent Marker

*Zur Herstellung der Schlaufen benötigt man etwa 20 cm lange Wollfäden. Man bildet aus einem der Fäden zunächst eine Schlinge, indem man einen der Fadenenden über den restlichen Faden führt, sodass deren Kreuzungspunkt vor dem übrigen Faden zum Liegen kommt. Mit dem rechten Daumen und Zeigefinger fixiert man den Kreuzungspunkt. Das längere Fadenende wird mit der linken Hand mit dem mittleren Teil voran durch die Schlaufe geführt. Dadurch entsteht eine weitere kleine Schlaufe. Der Mittelfinger der rechten Hand nimmt die neu entstandene Schlaufe entgegen. Durch gleichzeitigen Zug an dieser Schlaufe mit dem rechten Mittelfinger und am Fadenende, das von Zeigefinger und Daumen fixiert wird, bildet sich ein Knoten. Dieser kann durch Zug an den Fadenenden enger oder weiter gezogen werden (vgl. Abbildung 20).

Abbildung 20: Anleitung zur Schlaufenherstellung.



Quelle: Technische Universität Dresden. Fakultät Math.-Nat. Fachrichtung Psychologie, Professur Biopsychologie

3.2.7.2 Durchführung der Haarprobenentnahme

Über eine dünne Haarsträhne (ca. 3 mm Dicke) kann die Cortisol-Exposition der vorausgegangenen Monate bestimmt werden (Stalder et al. 2012a). Sofern bei ausreichendem Haarwachstum möglich, wurden zwei bis drei Haarproben mit je etwa 70 bis 100 Haaren der Mindestlänge von 3 cm (d.h. Gesamtgewicht etwa 10 mg) im kopfhautnahen Bereich entnommen (Ruhl 2019; Stalder et al. 2012a). Bei einer durchschnittlichen Wachstumsrate von etwa 1 cm pro Monat (Wennig 2000) konnte somit die Cortisolkonzentration der Haare innerhalb der letzten 3 Monate vor Probenentnahme abgebildet werden. Dadurch dienten die Haarproben der Studienteilnehmer als Langzeitparameter der basalen HPA-Aktivität vor und nach Onset ihrer Panikattacken. Hierzu boten sich insbesondere Proben aus dem Bereich des posterioren cranialen vertex an, da hier die Wachstumsraten weitestgehend einheitlich sind (Sauvé et al. 2007; Ruhl 2019; Pragst und Balikova 2006).

Zur Probenentnahme wurden die Haare mit Hilfe eines Stielkamms am mittleren Hinterhaupt, etwa auf Höhe der oberen Ohrmuschel bzw. etwa zwei Zentimeter unterhalb des Schädelknochens, horizontal gescheitelt und das oberhalb des Scheitels liegende Haar mit einer Klemme hochgesteckt. Aus den unteren Haaren wurden zwei bis drei Strähnen vom restlichen Haar abgetrennt, sorgfältig durchgekämmt und anschließend jeweils durch eine vorbereitete Bindfadenschlaufe (vgl. 3.2.7.1) gezogen. Zug am Fadenende wurde der Knoten des Bindfadens möglichst nah an der Kopfhaut zugeschnürt. Die Haarsträhnen wurden

oberhalb des Knotens abgeschnitten und in vorbereitete Aluminiumfolienumschläge gelegt. Der haarwurzelnahe Teil der Probe wurde mit einem Permanentmarker auf der Aluminiumfolie markiert und die Folie mit der Probanden-ID beschriftet. Die Folie wurde eingeschlagen und ohne Abknicken der Haarprobe mit Büroklammern fixiert (vgl. Abbildung 21). Die Proben wurden bis zur Sendung an das Labor der Biopsychologie der TU Dresden (unter der Leitung von Prof. Clemens Kirschbaum) trocken und dunkel gelagert.

Abbildung 21: Anleitung zur Haarprobenentnahme.



Quelle: Technische Universität Dresden. Fakultät Math.-Nat. Fachrichtung Psychologie, Professur Biopsychologie

3.2.7.3 Labormethoden und HCC-Bestimmung

Im Labor der Biopsychologie der TU Dresden wurde die Cortisolkonzentration nach Aufbereitung der Haarprobe (Wasch- und Steroidextraktionsverfahren) mittels kommerzieller kompetitiver Lumineszenzimmunoassays (LIA, Immuno Biological Laboratories, Hamburg) bestimmt.

Zur Aufbereitung der Proben dienten die Laborprotokolle von (Davenport et al. 2006; Kirschbaum et al. 2009; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2012b) als Muster.

Sowohl die Validität als auch die Reliabilität der Steroidhormonmessungen dürfen als sehr gut bezeichnet werden: die Intraassay- und Interassay-Varianzkoeffizienten liegen für alle genannten Verfahren unter 10% (Kirschbaum et al. 2009).

3.2.8 SCID-5-CV

Zur sicheren Diagnose einer Panikstörung wurde ab vier Wochen nach dem ersten Studientermin, d.h. nach der Vorstellung des Probanden in einer der genannten Studienzentren mit Thoraxschmerz o.ä. ohne Feststellung einer somatischen Ursache, ein Strukturiertes Klinisches Interview (SCID-5-CV) auf Basis des DSM-V per Telefon durchgeführt (Beesdo-Baum et al. 2019).

Um eine hohe Validität, Objektivität und Reliabilität zu gewährleisten, wurden die SCID-5-CV nur durch vorab durch erfahrene Psychologen geschulte und supervidierte Doktoranden durchgeführt.

Während des Telefonats stellte der Interviewer dem Studienteilnehmer standardisierte und strukturierte Fragen aus dem Modul F (Angststörungen: Panikstörung, Agoraphobie, Soziale Angststörung, Generalisierte Angststörung) des aktuellen SCID-5-CV. Hierbei wurden Daten zu Häufigkeit der Panikattacken, Auswirkungen auf das eigene Verhalten, Erwartungsängste

und somatische Beschwerden während eines Anfalls erhoben. Körperliche Symptome (z.B. *Schwitzen, Zittern, Herzrasen, etc.*) und anfallsbedingte Empfindungen (z.B. *„Angst zu sterben“, „Gefühl der Unwirklichkeit oder Depersonalisierung“, usw.*) konnten in ihrer Schwere anhand einer Likert-Skala (*„1 = wenig“, „2 = etwas“, „3 = viel“, „? = weiß ich nicht“*) eingeordnet werden. Zur Überprüfung, ob die Panikstörung im Rahmen einer Agoraphobie besteht, wurden weiterhin Fragen bezüglich agoraphobischer Ängste und Verhaltensweisen (z.B. *„Angst vor Orten oder Situationen“, etc.*) gestellt.

4 Ergebnisse

Der geplante Wert $N = 71$ ergibt sich aus Korrelationsberechnungen mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ und einer mittleren Effektstärke $f = 0.30$ ($\rightarrow N = 64$) plus 10 % zum Ausgleich eines möglichen Drop-Outs von Studienteilnehmern ($\rightarrow N = 71$) (Bortz und Döring 2006). Bei einer geringen Anzahl vergleichbarer Studien, wird für die vorliegende Untersuchung eine Residualvarianz $\sigma_{\text{res}} = 0$ angenommen. Für die Kontrollgruppe sollen ebenfalls $N = 71$ Studienteilnehmer ohne psychische Erkrankung nach ICD-10 hinsichtlich Alter, Geschlecht, Zyklusstatus, oraler Kontrazeption, Medikation, Nikotinkonsum und BMI gematcht werden.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel $N = 71$ in Experimental- und Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Demnach wurde eine Zwischenberechnung durchgeführt mit den bereits erhobenen Daten, die jedoch nicht repräsentativ für die im Vorfeld festgelegten Korrelationsberechnungen sind, sondern lediglich eine Tendenz für die zu erwartenden Studienergebnisse darstellt.

4.1 Vorbereitende statistische Analyse

4.1.1 Berechnung der Mittelwertindizes

Um eine einheitliche und vergleichbare Auswertung zu gewährleisten, wurden für die für die vorliegende Arbeit verwendeten Fragebögen Mittelwertindizes berechnet. Dazu wurden jeweils die Summen der Items durch die Anzahl der Items geteilt. Dadurch wird eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Skalen ermöglicht und der Einfluss fehlender Werte reduziert:

- SCL-27 (27 Items, Skala 0-4): Mittelwert aus allen 27 Items
- TICS-9 (9 Items, Skala 0-4): Mittelwert aus allen 9 Items
- PHQ-9 (9 Items, Skala 0-3): Mittelwert aus allen 9 Items
- PAS T1 und T2 (13 Hauptitems, Skala 0-4): Mittelwert aus den 13 Hauptitems, ohne PAS5-Unterpunkte

Die Berechnung erfolgte in SPSS mittels COMPUTE-Befehl und der MEAN-Funktion, wobei nur solche Fälle, die vollständige Daten aufwiesen, miteinbezogen wurden.

4.1.2 Reliabilitätsanalysen

Um die psychometrische Qualität der eingesetzten Messinstrumente zu überprüfen, wurden Reliabilitätsanalysen mittels Cronbachs Alpha durchgeführt. Die Analysen ergaben folgende Werte:

- SCL-27: $\alpha = .892$ (27 Items)
 - Alle Items tragen substantiell zur Reliabilität bei
 - Item-Skala-Korrelationen zwischen $r = .131$ und $r = .657$
- TICS-9: $\alpha = .797$ (9 Items)
 - Gute interne Konsistenz für Kurzskala
 - Item-Skala-Korrelationen zwischen $r = .290$ und $r = .621$
- PHQ-9: $\alpha = .776$ (9 Items)
 - Akzeptable interne Konsistenz
 - Item-Skala-Korrelationen zwischen $r = .224$ und $r = .671$
- PAS-T1: $\alpha = .906$ (12 Items)
 - Exzellente interne Konsistenz
 - Item-Skala-Korrelationen zwischen $r = -.042$ und $r = .816$

Damit zeigen alle Skalen eine zufriedenstellende bis sehr gute interne Konsistenz und erfüllen somit die psychometrischen Anforderungen für die weiteren Analysen.

4.1.3 Deskriptive Statistiken

Die Gesamtstichprobe besteht aus N = 50 Teilnehmern, aufgeteilt in:

- Patientengruppe (n = 27)
- Kontrollgruppe (n = 23)

Tabelle 7: Demografische Merkmale der Stichprobe getrennt nach Gruppen

Gruppe		Mittelwert	Standardabweichung
Kontrollgruppe (n = 23)	Alter	39.57	13.921
	BMI	26.5500	6.21548
	Körpergröße	176.0000	7.61577
	Körpergewicht	83.1304	23.22088
	Haarcortisol	6.2530	5.47342
	SCLTOTAL_MW	.9264	.50416
	TICSTOTAL_MW	1.2754	.68154
	PHQTOTAL_MW	.8164	.56119
	PASTOTAL_MW_T1	.9058	.77741
	PASTOTAL_MW_T2	.3442	.31008
Patientengruppe (n = 27)	Alter	40.22	13.497
	BMI	26.7104	6.11604
	Körpergröße	176.2222	8.59487
	Körpergewicht	83.4444	21.35160
	Haarcortisol	13.9341	45.75559
	SCLTOTAL_MW	1.5427	.41281
	TICSTOTAL_MW	1.7124	.70448
	PHQTOTAL_MW	1.1975	.46871
	PASTOTAL_MW_T1	1.8580	.82457
	PASTOTAL_MW_T2	1.2921	.87822

4.2 Prüfung der Voraussetzungen

4.2.1 Normalverteilung

Die Überprüfung der Normalverteilungsannahme erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test und visueller Inspektion der Q-Q-Plots. Die Entscheidung zugunsten des Shapiro-Wilk-Tests fiel aufgrund seiner höheren statistischen Power gegenüber anderen Normalverteilungstests.

Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests:

- **Haarcortisol: W = .233, p < .001 (stark nicht normalverteilt)**
- SCL-27: W = .959, p = .082 (normalverteilt)
- TICS-9: W = .970, p = .237 (normalverteilt)
- PHQ-9: W = .943, p = .018 (leicht nicht normalverteilt)
- PAS T1: W = .933, p = .007 (nicht normalverteilt)
- PAS T2: W = .877, p < .001 (nicht normalverteilt)

Die visuelle Inspektion der Q-Q-Plots bestätigte die Ergebnisse. Insbesondere eine starke rechtsschiefe Verteilung der Haarcortisolwerte war auffällig.

4.2.2 Ausreißeranalyse

Die Durchführung der Ausreißeranalyse erfolgte mittels z-Standardisierung. Als Ausreißer wurden jene Werte definiert, die um mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert abweichen ($|z| > 3$). Die Entscheidung zu dieser konservativen Grenze erfolgte, um nur extreme Ausreißer innerhalb der Stichprobe zu identifizieren.

Ergebnisse:

- 1 Ausreißer bei Haarcortisol ($z = 6.81$) Fall 47
- Wert: 240.25 pg/mg
- Mehr als 6 Standardabweichungen vom Mittelwert
- Keine Ausreißer in den psychologischen Maßen
- Alle z-Werte $< |3|$

4.3 Hypothesentestung

4.3.1 H1: Gruppenunterschiede im Haarcortisol

Hypothese 1: Patienten mit psychischer Erkrankung haben geringere Haarcortisolwerte als Gesunde.

Zur Testung der Hypothese wurde eine primäre Analyse mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Patientengruppe ($M = 13.93$, $SD = 45.76$)
- Kontrollgruppe ($M = 6.25$, $SD = 5.47$)
- $t(26.87) = -0.865$, $p = .395$

Bei Betrachtung der Mittelwerte fällt auf, dass die Patienten höhere Werte haben als die Gesunden. Daraus folgt, dass die Hypothese eigentlich verworfen werden muss. Allerdings weisen die Standardabweichungen große Unterschiede (45.76 vs. 5.47) auf, was auf sehr unterschiedliche Verteilungen in den Gruppen hindeutet.

Aufgrund dieser extremen Varianzheterogenität ($SD_{Patient} = 45.76$ vs. $SD_{Kontrolle} = 5.47$), sowie einer stark verletzen Normalverteilungsannahme (Shapiro-Wilk: $p < .001$) und dem Vorhandensein eines extremen Ausreißers (Fall 47), der den Mittelwert der Patientengruppe stark nach oben zieht, wurde ergänzend der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der weniger anfällig für Ausreißer ist. Hierbei ergaben sich folgende Ränge und Testergebnisse:

- Gesamtstichprobe ($N = 50$): $M = 10.40$ pg/mg, $SD = 33.75$, Ränge: 0.74 - 240.25
- Patientengruppe ($n = 27$): **Mittlerer Rang = 23.20**
- Kontrollgruppe ($n = 23$): **Mittlerer Rang = 28.20**
- Mann-Whitney-U = 248.50
- Wilcoxon-W = 626.50
- $Z = -1.207$
- **$p = .227$ (zweiseitig)**

Es zeigte sich also ein entgegengesetztes Bild zu den vorherigen Mittelwertberechnungen: Wenn mit Rängen statt mit den tatsächlichen Werten gearbeitet wird, fällt der extreme Ausreißer weniger ins Gewicht und die Patientengruppe weist tendenziell doch niedrigere HCC auf, was der aufgestellten Hypothese entsprechen würde. Allerdings erreichen die Ergebnisse keine statistische Signifikanz ($p = .227$). Daraus muss man folgern, dass – auch wenn die Richtung tendenziell stimmt – nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass diese Ergebnisse nicht nur zufällig entstanden sind. Entsprechend muss die Nullhypothese beibehalten werden. Daraus ergeben sich die folgenden Implikationen:

1. Die ursprüngliche Hypothese (niedrigere Werte in der Patientengruppe als in der Experimentalgruppe) konnte nicht bestätigt werden.
2. Die große Streuung in der Patientengruppe beruht möglicherweise auf Subgruppen oder moderierenden Faktoren.
3. Den extremen Ausreißer (240.25 pg/mg) sollte man in weiteren Analysen näher untersuchen.

4.3.2 H2: Zusammenhang Haarcortisol und schwere psychische Belastung

Hypothese 2: Je geringer das Haarcortisol, desto schwerer die psychische Belastung (Zusammenhang zwischen Haarcortisol und psychischer Belastung im Sinne einer negativen Korrelation)

Innerhalb der Gesamtstichprobe (N = 50) zeigten sich durchweg schwache negative Korrelationen zwischen Haarcortisol und sämtlichen Maßen psychischer Belastung, von denen allerdings keine der Korrelationen statistische Signifikanz erreichte:

- SCL-27: $r = -.010$, $p = .944$
- TICS-9: $r = -.104$, $p = .473$
- PHQ-9: $r = -.103$, $p = .476$
- PAS-T1: $r = -.057$, $p = .694$

Auf der anderen Seite konnten jedoch zwischen den psychometrischen Instrumenten (Fragebögen) durchweg statistisch signifikante, moderate bis starke positive Korrelationen nachgewiesen werden:

- SCL-27 $\times$ TICS-9: $r = .698$, $p < .001$
- SCL-27 $\times$ PHQ-9: $r = .754$, $p < .001$
- SCL-27 $\times$ PAS-T1: $r = .638$, $p < .001$
- TICS-9 $\times$ PHQ-9: $r = .588$, $p < .001$
- TICS-9 $\times$ PAS-T1: $r = .463$, $p = .001$
- PHQ-9 $\times$ PAS-T1: $r = .385$, $p = .006$

Gruppenspezifisch zeigten sich für die Kontrollgruppe (n = 23) negative, statistisch nicht signifikante Korrelationen zwischen HCC und psychischer Belastung:

- SCL-27: $r = -.280$, $p = .196$
- TICS-9: $r = -.062$, $p = .779$
- PHQ-9: $r = -.259$, $p = .232$
- PAS-T1: $r = -.035$, $p = .875$

In der Patientengruppe (n = 27) wurden ebenfalls durchweg negative, nicht-signifikante Korrelationen festgestellt:

- SCL-27: $r = -.104$, $p = .605$
- TICS-9: $r = -.191$, $p = .339$
- PHQ-9: $r = -.200$, $p = .318$
- PAS-T1: $r = -.179$, $p = .373$

Gruppenspezifisch zeigt die Kontrollgruppe tendenziell stärkere negative Korrelationen. In der Patientengruppe konnten konsistent schwache negative Zusammenhänge nachgewiesen werden, die allerdings nicht signifikant sind.

In der Zusammenschau der Ergebnisse folgt daraus: Die Hypothese eines negativen Zusammenhangs zwischen Haarcortisol und psychischer Belastung muss verworfen werden. Es zeigen sich zwar durchweg negative Korrelationen, diese sind jedoch nur sehr schwach ausgeprägt, statistisch nicht signifikant und sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in beiden Gruppen nicht bedeutsam.

Bei der Frage nach der Konstruktvalidität sprechen die statistisch signifikanten Interkorrelationen der psychometrischen Maße jedoch für eine gute konvergente Validität der Instrumente und eine konsistente Erfassung psychischer Belastung über verschiedene Maße hinweg.

4.3.3 H3: Stabilität der PAS-Werte zu den Zeitpunkten T1 und T2

Hypothese 3: Die gemessene psychische Belastung im PAS (Panik und Agoraphobie) bleibt von T1 zu T2 konstant

Zur Analyse der Veränderung der PAS-Werte zwischen den beiden Messzeitpunkten T1 und T2 wurde ein gepaarter t-Test in der Patientengruppe ($n = 23$) durchgeführt. Hierbei zeigten die deskriptiven Statistiken zum ersten Messzeitpunkt (T1) einen mittleren PAS-Wert von $M = 0.91$ ($SD = 0.78$), der zum zweiten Messzeitpunkt (T2) auf $M = 0.34$ ($SD = 0.31$) fiel. Diese Reduktion des mittleren PAS-Werts erwies sich als statistisch signifikant ($t(22) = 3.445$, $p = .002$). Die mittlere Differenz von 0.56 Punkten (95% KI [0.22, 0.90]) weist somit auf eine substanzielle Verringerung der Symptomatik hin.

Ferner ist die geringe Test-Retest-Korrelation zwischen beiden Messzeitpunkten ($r = .185$, $p = .398$) bemerkenswert, die auf eine niedrige zeitliche Stabilität der individuellen Werte hindeutet. Dies zeigt sich ebenfalls in der deutlichen Abnahme der Standardabweichung von T1 zu T2 (0.78 vs. 0.31), was auf eine Homogenisierung der Symptomatik innerhalb der Gruppe hinweist.

Somit muss die ursprüngliche Hypothese der Stabilität der PAS-Werte damit verworfen werden. Stattdessen zeigt sich ein klarer Trend hin zur Symptomreduktion, der sowohl statistisch signifikant als auch klinisch von Bedeutung ist. Die geringe Test-Retest-Korrelation in Verbindung mit der reduzierten Streuung zu T2 legt nahe, dass es sich um systematische Veränderungen in der Symptomatik handelt, die sich möglicherweise auf Behandlungseffekte zurückführen lassen.

4.4 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse

Hinsichtlich der ersten Hypothese H1 (Patienten mit psychischer Erkrankung haben geringere Haarcortisolwerte als Gesunde) konnte kein signifikanter Unterschied in den Haarcortisolwerten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Demnach muss die Nullhypothese beibehalten werden. Dies stellte sich durch folgende Beobachtung dar: Die Mittelwerte zeigen, dass die Patienten höhere Werte haben (13.93 pg/mg) als die Gesunden (6.25 pg/mg). Das würde eigentlich bedeuten, dass die Eingangshypothese nicht verifiziert werden konnte. Da es jedoch in der Patientengruppe einen extremen Ausreißer mit einem Wert von 240.25 pg/mg gibt, zieht dieser den Mittelwert der Patientengruppe stark nach oben. Dies sieht man auch an der sehr hohen Standardabweichung in der Patientengruppe (45.76 im Vergleich zu nur 5.47 bei den Gesunden). Deshalb wurde zusätzlich ein Mann-Whitney-U-Test gemacht, der weniger anfällig für solche Ausreißer ist. Dieser Test arbeitet mit Rängen statt mit den tatsächlichen Werten. Und hier zeigte sich ein anderes Bild: Die Kontrollgruppe hat einen höheren mittleren Rang (28.20) als die Patientengruppe (23.20). Das bedeutet, wenn der extreme Ausreißer nicht so stark gewichtet wird, haben die Patienten tendenziell doch die niedrigeren Werte - was der Eingangshypothese entsprechen würde. Allerdings ist der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = .227$). Dies bedeutet, dass auch wenn die Richtung stimmt, nicht mit ausreichender Sicherheit gesagt werden kann, dass dieser Unterschied nicht zufällig entstanden ist.

Ferner konnte auch die zweite Hypothese H2 (Je geringer das Haarcortisol, desto schwerer die psychische Belastung) nicht verifiziert werden. Trotz durchweg negativer Korrelationen darf nicht von einem sicheren negativen Zusammenhang zwischen Haarcortisol und psychischer Belastung gesprochen werden, da die Korrelationen insgesamt nur sehr schwach ausgeprägt, statistisch nicht signifikant und sowohl in der Gesamt- als auch in den Gruppenstichproben nicht bedeutsam sind. Hierbei zeigten sich innerhalb der Kontrollgruppe tendenziell etwas

stärkere negative Korrelationen, in der Patientengruppe schwache negative Zusammenhänge ohne jedoch statistische Signifikanz.

Zuletzt ist auch die dritte Hypothese (Panik und Agoraphobie bleibt von T1 zu T2 konstant) zu verwerfen, da sich ein statistisch signifikanter Trend zur Symptomreduktion von Zeitpunkt T1 zu Zeitpunkt T2 nachweisen lässt. Dieser Aspekt ist insbesondere vor dem Hintergrund der durch viele der Patienten eingeleiteten Therapiemaßnahmen nach Zeitpunkt T1 (ambulante und/ oder stationäre Psychotherapie, medikamentöse Therapie, Beratung, etc.) von klinischer Bedeutung und besonderem Interesse, da es auf insgesamt positive Behandlungseffekte der gängigen Therapiemöglichkeiten hindeutet.

5 Diskussion

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der vorliegenden Studie diskutiert und mit den Resultaten aus vorhergegangenen Untersuchungen verglichen werden. Auch Kritikpunkte und Verbesserungsvorschlägen sowie ein abschließender Ausblick auf künftige Studien sollen erörtert werden.

5.1 Diskussion der Methoden

Aus ökonomischen und ethischen Gründen wird in klinischen Studien immer die kleinstmögliche N angestrebt. Da die Stichprobengröße von $N = 50$ nicht ausreichend groß gewesen ist, um einen signifikanten Zusammenhang zwischen HCC und dem Auftreten psychischer Symptome nachzuweisen, hätte eine größere und heterogenere Gruppe möglicherweise eine eingehendere Haaranalyse und repräsentativere Aussagen bezüglich der gesellschaftlichen Relevanz ermöglicht.

In Bezug auf den zeitlichen Rahmen der Patientenrekrutierung wurde bei Antragstellung von einem kürzeren Zeitraum ausgegangen als letztlich notwendig war, um die gewünschte Zahl N zu erreichen. Hier spielte vermutlich der Ausbruch der Sars-Cov-2-Pandemie im Jahr 2020 eine nicht unwesentliche Rolle. Aufgrund der zu Beginn noch unklaren Lage, wurden die Rekrutierungen der Probanden vor Ort auf ein Minimum begrenzt. Es folgte eine Umstellung des Rekrutierungsverfahrens auf telefonischem und postalischem Weg. Hierbei zeigte sich, dass die Organisation einer rein kontaktlosen Rekrutierung mit einem höheren zeitlichen und personellen Aufwand verbunden war. Auch die Adhärenz der Probanden schien bei kontaktloser Rekrutierung geringer auszufallen als beim unmittelbaren Patientenkontakt: während vor der Pandemie die Beantwortung der Fragebögen und die Entnahme der Haarproben direkt vor Ort (in der Klinik) vorgenommen werden konnten, musste das Studienteam während der Pandemie häufig mehrere Tage bis Wochen auf die Rücksendung der Unterlagen und Haarproben warten oder die Probanden mehrfach telefonisch kontaktieren. Teilweise gingen versendete Haarproben/ Fragebögen auch auf dem Postweg verloren. Für künftige Studien sollte daher ein direkter Patientenkontakt – sofern möglich – immer Vorrang vor digitalen oder anderen kontaktlosen Formen der Rekrutierung haben.

Hinsichtlich des Probandenkollektivs hätten retrospektiv betrachtet einige Anpassungen innerhalb der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen sollen: Das Alter der Zielgruppe wurde im Hinblick auf die höhere Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Ursache anstelle einer psychosomatischen Genese von Thoraxschmerzen etc. auf max. 65 Jahre begrenzt; im Rahmen der Patientenrekrutierung zeigte sich jedoch, dass auch einige Personen im höheren Lebensalter von einer Angst- und/ oder Panikstörung betroffen sind, unabhängig von etwaigen kardialen Vorerkrankungen. Für künftige Studien in der Thematik wäre daher eine höhere Altersobergrenze (z.B. 75 Jahre) zu empfehlen. Generell konnte aufgrund der eher strengen Ein- und Ausschlusskriterien nur eine sehr spezifische Probandengruppe untersucht werden; die tatsächliche Abbildung eines gesellschaftlich repräsentativen Kollektivs ist daher retrospektiv betrachtet nur bedingt möglich. Das insgesamt homogene Probandenkollektiv wurde zur Minimierung etwaiger Störvariablen gewählt, bildet jedoch die alltäglichen Gegebenheiten nur unzureichend ab.

Insbesondere die Ausschlusskriterien „Major Depression“ und „Generalisierte Angststörung“, die häufig komorbid mit Panik- oder Angststörungen auftreten, müssen an dieser Stelle kritisch hinterfragt werden. Die Major Depression führte bei einer Vielzahl der untersuchten Probanden zum nachträglichen Ausschluss aus der Studie, wohingegen eine Untersuchung der Haarcortisolparameter auch in diesem Patientenkollektiv von Interesse gewesen wäre, da die Major Depression zu einer der weltweit am häufigsten vorkommenden psychischen Störungen zählt und damit einen entscheidenden Teil der Bevölkerung repräsentiert hätte (Alonso et al. 2004; Andrade et al. 2003; Wittchen und Jacobi 2005). Insbesondere da eine Studie aus dem Jahr 2017 belegen konnte, dass eine Major Depression keinen signifikanten Einfluss auf die Haarcortisolkonzentration ausübt, sofern diese als Komorbidität zu einer primären Angsterkrankung vorliegt (Wichmann et al. 2017a), wäre der Ausschluss möglicherweise auch

nicht vor dem Hintergrund der Sorge um eine etwaige Verfälschung der Messwerte notwendig gewesen.

Hinsichtlich der gesellschaftlichen Repräsentativität ist die Studie auch aus Gründen der sprachlichen und kognitiven Differenzen innerhalb der Bevölkerung nur eingeschränkt verwertbar. Es zeigte sich, dass Personen mit geringeren kognitiven Fähigkeiten und solche, deren Muttersprache nicht Deutsch ist, Probleme bei der Beantwortung der vorliegenden Fragebögen hatten. Bezüglich der kognitiven Unterschiede könnte eine Anpassung der Fragebögen in eine leichter verständliche Sprache erwogen werden. Insbesondere Patienten mit Migrationshintergrund oder bspw. Trauma durch Flucht aus einem Kriegsgebiet, hätten im Rahmen der Studie sicherlich interessante Erkenntnisse hinsichtlich der Entstehung von psychischen Störungsbildern liefern können. Im Rahmen der Rekrutierung fiel auf, dass viele Patienten mit einer entsprechenden Sozialanamnese Symptome einer Angst- und/ oder Panikstörung aufwiesen. Aufgrund der Sprachbarriere war eine Teilnahme an der Studie jedoch leider nicht möglich. Es wäre daher zu diskutieren, ob künftige Untersuchungen in der Thematik Aufklärungs- und Fragebögen in verschiedenen Sprachen anbieten sollten, um auch die kulturelle Diversität innerhalb der Gesellschaft in der Studie abbilden zu können.

Hinsichtlich der Kontrollgruppe erscheint retrospektiv die Vorgabe, dass die Probanden weder eine psychische noch eine somatische Ursache der Beschwerden haben und zudem trotzdem als Patienten in einer Notaufnahme/ CPU vorstellig gewesen sein sollten, etwas eng gefasst. Durch dieses Kriterium war es sehr schwierig, in diesem Setting geeignete Personen zu finden, die tatsächlich „nur“, z.B. einen muskuloskelettalen Thoraxschmerz, aufwiesen, da bei den meisten der in ZNA/ CPU vorstelligen Patienten mit Brustschmerzen, Herzrasen oder Atemnot auch ohne kardiales Korrelat doch zumindest eine somatische Ursache (Asthma bronchiale, Hyperthyreose, etc.) detektiert werden konnte. Von den wenigen Patienten, die als Kontrollprobanden dann noch in Frage kamen, zeigten insgesamt nur wenige Menschen Bereitschaft, an einer Studie mitzuwirken, die für sie keinen persönlichen Nutzen darstellte.

Weitere Kritikpunkte bei der Untersuchung der Probanden mittels Fragebögen sind die Bedeutung der Tagesform und der kognitiven Verzerrung. Insbesondere solche Fragen, die sich auf einen vergangenen Zeitraum beziehen (z.B. Kindheitstraumata, Symptome der vergangenen Monate, etc.) können durch falsche Erinnerungen oder retrospektives Neubewerten der Situation anders abgebildet werden als es der Realität entsprechen würde. Auch tagesabhängige Schwankungen in der allgemeinen Stimmung des Probanden oder der Effekt der sozialen Erwünschtheit können die Beantwortung der Fragen, in die eine oder andere Richtung beeinflussen. Möglicherweise spielt auch die subjektive Interpretation einer Fragestellung eine Rolle; hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse muss erwogen werden, dass die Probanden unter verschiedenen Aussagen verschiedene Bedeutungen verstehen. Letztlich sind psychologische Fragebögen keine sicher objektivierbaren Messinstrumente und müssen daher entsprechend kritisch bewertet werden.

5.2 Diskussion der Proben und möglichen Confounder

Hinsichtlich der Haarproben muss ein Selektionseffekt aufgrund unterschiedlicher Haarfrisuren bei Männern und Frauen diskutiert werden: Einige potenzielle männliche Studienteilnehmer mussten aufgrund von Glatze bzw. extremen Kurzhaarschnitten von der Teilnahme ausgeschlossen werden. Das Geschlechterverhältnis wurde jedoch in der statistischen Analyse und bei der Einordnung der Kontrollgruppe berücksichtigt, sodass nicht von einer Verzerrung der Studienergebnisse ausgegangen werden muss.

Weiterhin müssen bei der Bewertung der Güte der Untersuchungsergebnisse aus den Haarproben, an dieser Stelle auch mögliche Störgrößen (Confounder) des Haarcortisols berücksichtigt werden.

5.2.1 Alter

In vorausgegangenen Studien wurde keine signifikante Korrelation des Alters mit der HCC festgestellt (Wosu et al. 2015; Stalder et al. 2012a; Rippe et al. 2016; Ruhl 2019). Hingegen zeigte eine Untersuchung aus dem Jahr 2017 einen Anstieg der Haarcortisolkonzentration um 0,09 pro zehn Jahren (Stalder et al. 2017; Ruhl 2019). Unter diesem Aspekt sollte das Alter bei den Untersuchungen der HCC als Confounder mit berücksichtigt werden.

5.2.2 Geschlecht

Ebenfalls keine Korrelation zwischen Geschlecht und HCC wurde in den Studien von Stalder et al. und Wosu et al. postuliert (Wosu et al. 2015; Stalder et al. 2012a; Ruhl 2019). Andererseits fanden sich in der Untersuchung von Rippe et al. höhere HCC bei Probanden des männlichen Geschlechts (Rippe et al. 2016; Ruhl 2019). Ferner wiesen auch die Männer einer im Jahr 2017 untersuchten Gruppe eine um 21,4 % höheren Haarcortisolgehalt als Frauen auf (Stalder et al. 2017; Ruhl 2019). Die Beobachtung der insgesamt höheren Cortisollevel bei Männern, zeigte sich sowohl in den Experimental- als auch in den Kontrollgruppen, und konnten im Speichel (freies Cortisol) deutlicher nachgewiesen werden als im Blut (Gesamt-Cortisol) (Foley und Kirschbaum 2010). Auch eine Abhängigkeit der Cortisolkonzentrationen vom weiblichen Menstruationszyklus und bei beiden Geschlechtern von den Sexualhormonen konnte nachgewiesen werden (Zorn et al. 2017). Insgesamt sollte das Geschlecht demnach als potenzieller Confounder bei der Beurteilung der HCC einbezogen werden.

5.2.3 Metabolische Parameter

Der systolische Blutdruck, der BMI und das Taille-Hüft-Verhältnis korrelierten positiv mit einer erhöhten Haarcortisolkonzentration (9,8 % höhere HCC pro 2,5 BMI-Punkten) (Stalder et al. 2017; Ruhl 2019). Ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen höherem BMI bzw. Gewicht zeigte sich in anderen Studien (Rippe et al. 2016; Stalder et al. 2012a), weshalb diese Parameter als Confounder bei der Beurteilung der HCC berücksichtigt werden sollten.

5.2.4 Haarwaschfrequenz

In vorausgegangenen Studien konnte kein Einfluss der Haarwaschfrequenz auf die HCC nachgewiesen werden (Wosu et al. 2015; Stalder et al. 2012a; Ruhl 2019; Stalder und Kirschbaum 2012)(Wosu et al. 2015; Stalder et al. 2012a; Stalder und Kirschbaum 2012; Ruhl 2019). Auch ein Review aus 2012 lehnt einen signifikanten Zusammengang zwischen HCC und Haarwäschen bei proximalen Haarproben ab (Stalder und Kirschbaum 2012; Ruhl 2019).

Spätere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass Personen mit häufigerer Haarwaschfrequenz bzw. kürzlich gewaschenem Haar insgesamt niedrigere Haarcortisolspiegel zeigen (Stalder et al. 2017; Rippe et al. 2016; Ruhl 2019). Dieses Ergebnis entspricht den Annahmen eines Reviews von 2012, in dem von einer Reduktion der HCC durch die Einwirkung von Wasser und Shampoo, sowie von einer Zersetzung des Cortisols durch UV-Strahlung, berichtet wird (Meyer und Novak 2012; Ruhl 2019). Der Einfluss von Haarwäschen und Jahreszeit der Probenentnahme (niedrigere HCC im Sommer durch UV-Licht als im Winter) wird auch in anderen Studien postuliert (Stalder et al. 2012b). Deshalb sollte die Haarwaschfrequenz als Confounder bei der Untersuchung der HCC Berücksichtigung finden.

5.2.5 Haarbehandlungen

Hinsichtlich Haarbehandlungen konnten vorausgegangene Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang zur HCC nachweisen (Meyer und Novak 2012; Stalder und Kirschbaum 2012; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2012b; Staufenbiel et al. 2013; Wosu et al. 2015; Russell et al. 2012; Ruhl 2019). In einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 wurde ebenfalls keine Korrelation der HCC mit der natürlichen Haarfarbe beschrieben; allerdings sei die Cortisolkonzentration bei Probanden mit gefärbtem Haar niedriger ausgefallen (Gow et al. 2010; Ruhl 2019).

5.2.6 Ethnizität und Haarstruktur

Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Haarstruktur, Haarfarbe und HCC in einem Review aus 2012 verneint wurde (Stalder und Kirschbaum 2012), legen neuere Untersuchungen nun nahe, dass die Ethnizität mit unterschiedlichen mittleren Haarwachstumsraten korreliert (Russell et al. 2012; Ruhl 2019; Wennig 2000). Entsprechend der Unterscheidung von Ethnien, wurde beobachtet, dass Probanden mit dunkler Hautfarbe (Rippe et al. 2016; Ruhl 2019) bzw. eng gelocktem Haar (Wosu et al. 2015; Ruhl 2019) höhere HCC aufwiesen. Bezüglich der Haarfarbe scheint es keinen Zusammenhang zur HCC zu geben (Russell et al. 2012; Gow et al. 2010; Ruhl 2019).

5.2.7 Sozioökonomischer Status

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2016 wurden höhere HCC bei Probanden mit geringerem Familieneinkommen und mehr Kindern, die von dem Einkommen leben mussten, nachgewiesen (Rippe et al. 2016; Ruhl 2019). Ein kausaler Zusammenhang zwischen HCC und Bildungsstand konnte hingegen bei den Teilnehmern einer Studie in 2015 nicht festgestellt werden (Wosu et al. 2015; Ruhl 2019).

5.2.8 Rauchen und Alkohol

Zwischen der HCC und dem Konsum von Nikotin oder Alkohol konnte in vorausgegangenen Untersuchungen kein Zusammenhang festgestellt werden (Wosu et al. 2015; Stalder und Kirschbaum 2012; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2017).

5.2.9 Medikamente

Die Einnahme von Kontrazeptiva beeinflusste die HCC in vorausgegangenen Studien nicht signifikant (Stalder und Kirschbaum 2012; Stalder et al. 2012a; Stalder et al. 2017). Auch in Bezug auf andere Medikamente weist eine Meta-Regressionsanalyse aus dem Jahr 2017 darauf hin, dass in den durch die Autoren verglichenen 12 Studien (davon 9 Major Depression und 3 Angststörungen betreffend) mit insgesamt 429 Patienten und 487 gesunden Kontrollprobanden (hierbei lag die Medikamenteneinnahme zwischen 14 % und 72 %) kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Effektgröße und dem prozentualen Medikamentenkonsum festgestellt werden konnte ($p = 0,60$) (Zorn et al. 2017).

5.3 Diskussion der statistischen Ergebnisse und Zukunftsausblick

Für zukünftige Studien innerhalb der Thematik sollten die Erkenntnisse der vorliegenden Dissertation miteinbezogen werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aufgestellten Hypothesen hinsichtlich reduzierter Haarcortisolwerte bei Patienten mit Panik- und/ oder Agoraphobiestörung (H1), negativer Korrelation zwischen gemessenen Haarcortisolwerten und empfundener psychischer Belastung (H2) sowie zeitlicher Stabilität bei der Symptomschwere von Panik/ Agoraphobie (H3) verworfen werden müssen.

Prinzipiell deuten die neuesten Studienergebnisse (Staufenbiel et al. 2013) darauf hin, dass bei Patienten mit Angststörungen eine reduzierte HCC im Sinne der „repeated hits“ Hypothese entlang der HPA (Fries et al. 2005) zu erwarten wäre. In der Untersuchung, auf die sich die vorliegende Dissertation stützt, konnte keine statistisch signifikante Hyporeaktivität der HPA bei Panikpatienten bestätigt werden. Nichtsdestotrotz entspricht nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests zur Reduktion des störenden Einflusses des Ausreißer-Cortisols bei einem der Probanden aus der Experimentalgruppe, die Effektrichtung der aufgestellten Hypothese H1, wodurch denkbar ist, dass bei einer größeren Stichprobengröße eine statistische Signifikanz hätte erreicht werden können.

Hinsichtlich der zweiten Hypothese scheint die Überlegung, HCC als Biomarker einzusetzen, der mit der empfundenen Symptomschwere negativ korreliert, grundsätzlich ein guter Ansatz zu sein, da auch hier die Richtung der Messergebnisse der erwarteten Hypothese entsprach, allerdings fielen die Effekte nur schwach aus und waren statistisch nicht signifikant, womit eine

sichere Aussage über die Nutzbarkeit des HCC als Biomarker auf Grundlage der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht getroffen werden kann.

Bezüglich der dritten Hypothese, dass die gemessene Symptomschwere über die Zeit konstant bliebe (was mit einem Nicht-Ansprechen auf etwaige Therapien assoziiert wäre und somit die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2016 (Wichmann et al. 2017b) verifiziert hätte), konnte ein klarer, statistisch signifikanter Trend zur Symptomreduktion über die Zeit detektiert werden. Diese Beobachtung ist insofern klinisch bedeutsam, da viele der Probanden zwischen den Befragungszeitpunkten diverse Formen der Therapien (medikamentös, Psychotherapie, Coachings, etc.) aufgenommen hatten, und somit von einem positiven Einfluss dieser Interventionen ausgegangen werden darf. Für die Zukunft wären hier weitere Untersuchungen mit größerer Stichprobe von Interesse, sowie eine genauere Differenzierung über die Art, Häufigkeit, Regelmäßigkeit etc. der Therapien, um den Einfluss verschiedener Therapieformen besser darstellen und verstehen zu können. Auch eine weitere Messung der HCC zum zweiten Befragungszeitpunkt könnte aufschlussreich sein, hinsichtlich der Frage, ob sich der Cortisolgehalt über die Zeit verändert und in welchem Zusammenhang dies mit dem Erfolg bzw. Misserfolg aufgenommener Therapien steht. Generell betrachtet, ist die Messung des Cortisolspiegels in Haarproben eine relativ neue Untersuchungsmethode und wurde daher noch nicht für viele Publikationen genutzt. Dennoch sollte diese Untersuchungsmethode auch in künftigen Studien einen Stellenwert einnehmen, da sie aufgrund ihrer geringen Invasivität und der Abbildung eines längeren Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Urin-, Speichel- und Blutproben deutliche Vorteile bietet und vielversprechende Ergebnisse liefern könnte (Staufenbiel et al. 2013).

Obwohl also die vorliegende Arbeit den in einigen veröffentlichten Studien postulierten Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen und einer erniedrigten HCC (Staufenbiel et al. 2013) nicht sicher bestätigen kann, sollten - um eine valide Aussage bezüglich der aufgestellten Hypothesen machen zu können - die hier vorgestellten Analysen nochmals nach Erreichung des, wie ursprünglich geplant und in Kapitel 3.3 vorbeschrieben, aus vorausgegangenen Korrelationsberechnungen festgesetzten Werts $N = 71$ (Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$; mittlere Effektstärke $f = 0.30$ ($\square N = 64$) plus 10 % zum Ausgleich eines möglichen Drop-Outs von Studienteilnehmern ($\square N = 71$) (Bortz und Döring 2006); Residualvarianz $\sigma^2_{\text{res}} = 0$) wiederholt werden. Erst dann ließe sich eine Konsequenz hinsichtlich des Nutzens und der Sinnhaftigkeit in der Messung von Haarcortisolwerten bei der Diagnostik psychischer Störungen ableiten, da die hier durchgeführten Berechnungen vor dem Aspekt der geringen Gruppengröße von $N = 50$ nur eine erste Tendenz innerhalb der zu untersuchenden Fragestellung abbilden kann, und somit in Bezug auf Allgemeingültigkeit/ Übertragbarkeit nicht repräsentativ ist. Auch weitere Analysen im Hinblick auf die Ursachenforschung (z.B. Gründe für die geringeren HCC bei psychischen Erkrankungen in vorausgegangenen Studien) sollten erfolgen.

Zusammenfassend ist die Untersuchung der HCC, trotz der zum aktuellen Studienzeitpunkt noch uneinheitlichen Ergebnisse, eine einfache Methode, die hinsichtlich der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen psychischen Erkrankungen und endokriner Einflüsse weiter gefördert, verbessert und getestet werden sollte, da sie perspektivisch möglicherweise entscheidende Ergebnisse für die Diagnostik und Therapie psychischer Krankheitsbilder liefern könnte.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Bislang zeigten sich in vorausgegangenen Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen HPA-Aktivität und dem Auftreten psychischer Störungen keine einheitlichen Ergebnisse. Die neuesten Studien deuten jedoch auf physiologischer Ebene darauf hin, dass anhaltender Stress (wie er bei psychischen Störungen vorliegt) zu einer Abnahme der ausgeschütteten Cortisolmenge im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus der HPA (Fries et al. 2005) führt (van Zuiden et al. 2011; Wintermann et al. 2016; Wichmann et al. 2017a; Petrowski et al. 2010; Petrowski et al. 2021; Petrowski et al. 2013; Petrowski, K., Wintermann, G., Joraschky, P., Siepmann, M. 2011; Stoffel et al. 2016; Manenschijn et al. 2012; Staufienbiel et al. 2013). Um diese Beobachtungen zu verifizieren, wurde auch hier die Hypothese formuliert, dass im Falle psychischer Störungen ein entsprechender Abfall der Cortisolkonzentration zu erwarten ist. Ferner untersuchten wir, ob eine niedrige HCC als sensibler Biomarker wie auch als Prädiktor für psychische Störungen und das Ansprechen auf Therapien herangezogen werden kann.

Methode: Die Gesamtstichprobe bestand aus $N = 50$ (Patientengruppe mit Panik-/Agoraphobie ($n = 27$), gesunde Kontrollgruppe ($n = 23$)) innerhalb einer Altersgruppe von 18-65 Jahren. Die Untersuchung erfolgte an zwei Zeitpunkten T1 und T2. Die Diagnostik erfolgte mittels standardisierter psychometrischer Fragebögen und SKID, die Untersuchung der Langzeit-Aktivität der HPA wurde mittels HCC zum Zeitpunkt T1 gemessen. Durch Entnahme einer Probe von mind. 3 cm Kopfhair konnten die HCC der vorausgegangenen drei Monate abgebildet werden. Im Rahmen der Fragebogenanalysen wurden zudem etwaige Komorbiditäten erfasst.

Ergebnisse: In der vorliegenden Dissertation konnte die Haarcortisolkonzentration als sicherer Biomarker und Prädiktor für die Entwicklung psychischer Symptome - vorerst - nicht bestätigt werden, was den postulierten Zusammenhang einer geringeren Cortisolkonzentration beim Vorliegen psychischer Störungsbilder nicht unterstützt. Auch wenn die Probanden innerhalb der Kontrollgruppe insgesamt höhere HCC aufwiesen, war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = .227$). Auch der postulierte negative Zusammenhang zwischen HCC und Symptomschwere konnte nicht bestätigt werden. An dieser Stelle muss jedoch die kleine Stichprobengröße Erwähnung finden, die eine valide Beurteilung bezüglich der Aussagekraft der gemessenen Ergebnisse erschwert. Hingegen zeigte sich entgegen der aufgestellten Hypothese eine statistisch signifikante ($p = .002$) Symptomreduktion über die Zeit bei den Probanden.

Schlussfolgerung: Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Haarcortisolkonzentration gefunden werden. Die erwartete geringere Konzentration des Cortisols bei Personen mit psychischer Symptomatik konnte zwar beobachtet werden und könnte somit die Hypothese der Abweichung der neurobiologischen bzw. physiologischen Funktion der HPA im Sinne einer Hyporeaktivität bekräftigen, aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz können wir jedoch nicht abschließend sicher sein, dass dieser Effekt nicht zufällig entstanden ist. Ferner zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere einer psychischen Erkrankung und den gemessenen HCC, wenngleich auch hier negative Korrelationen beobachtet werden konnten. Demnach kann zum aktuellen Zeitpunkt eine geringere HCC als Biomarker und Prädiktor für psychische Störungsbilder nicht herangezogen werden. Mit Hinblick auf die geringe Validität bei einer kleinen Gesamtstichprobengröße von $N = 50$ sollten diese Ergebnisse jedoch vorbehaltlich betrachtet und in weiteren Untersuchungen verifiziert oder falsifiziert werden. Es ist vor dem Hintergrund der vorausgegangenen Studienergebnisse stark anzunehmen, dass sich die beobachteten Trends innerhalb dieser Studie bei einer größeren Stichprobe statistisch signifikant hätten darstellen lassen können. Hinsichtlich der dritten Hypothese, dass die gemessene Symptomschwere über die Zeit konstant bliebe (was mit einem Nicht-Ansprechen auf etwaige Therapien assoziiert wäre), zeigte sich, dass Patienten mit Panikstörung im zeitlichen Verlauf einen klaren Trend zur Symptomreduktion aufwiesen, der sowohl statistisch signifikant als auch klinisch bedeutsam ist. Da viele der Probanden zwischen den

Befragungszeitpunkten diverse Formen der Therapien (medikamentös, Psychotherapie, Coachings, etc.) aufgenommen hatten, ist dies eine erfreuliche Beobachtung, die ebenfalls in weiteren Studien mit größerer Stichprobenzahl überprüft und genauer untersucht werden sollte. Hier könnte beispielsweise eine exaktere Differenzierung hinsichtlich der Art der Therapie sinnvoll sein, um die Auswirkungen unterschiedlicher Therapieformen untereinander zu vergleichen und Konsequenzen für das zu empfehlende therapeutische Vorgehen zu ziehen.

7 Literaturverzeichnis

- Abramson, L. Y.; Seligman, M. E.; Teasdale, J. D. (1978): Learned helplessness in humans: critique and reformulation. In: *Journal of abnormal psychology* 87 (1), S. 49–74.
- Alonso, J.; Angermeyer, M. C.; Bernert, S.; Bruffaerts, R.; Brugha, T. S.; Bryson, H. et al. (2004): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (420), S. 21–27. DOI: 10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x.
- Amano, Hiroo; Negishi, Izumi; Akiyama, Hiroshi; Ishikawa, Osamu (2008): Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/Nga mice: an inhibitory effect of corticotropin-releasing factor. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33 (3), S. 566–573. DOI: 10.1038/sj.npp.1301435.
- Andrade, Laura; Caraveo-Anduaga, Jorge J.; Berglund, Patricia; Bijl, Rob V.; Graaf, Ron de; Vollebergh, Wilma et al. (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. In: *International journal of methods in psychiatric research* 12 (1), S. 3–21. DOI: 10.1002/mpr.138.
- Arnold, Ulrike (Hg.) (2014): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Aufl. Berlin: De Gruyter.
- Aschenbrand, Sasha G.; Kendall, Philip C.; Webb, Alicia; Safford, Scott M.; Flannery-Schroeder, Ellen (2003): Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42 (12), S. 1478–1485. DOI: 10.1097/00004583-200312000-00015.
- Bäcker, Gerhard (Hg.): Neuzugänge in Erwerbsminderungsrenten nach ausgewählten Diagnosegruppen 1995 bis 2020. Unter Mitarbeit von Jutta Schmitz und Frederic Hüttenhoff. Online verfügbar unter https://www.sozialpolitik-aktuell.de/files/sozialpolitik-aktuell/_Politikfelder/Arbeitsbedingungen/Datensammlung/PDF-Dateien/abbV11.pdf, zuletzt geprüft am 02.11.2022.
- Bandelow, B. (2016): Panik- und Agoraphobie-Skala. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Bandelow, B.; Wedekind, D.; Pauls, J.; Brooks, A.; Hajak, G.; Rüther, E. (2000): Salivary cortisol in panic attacks. In: *The American journal of psychiatry* 157 (3), S. 454–456. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.3.454.
- Barlow, David H. (2004): Anxiety and its disorders. The nature and treatment of anxiety and panic. 2. ed., [Nachdr.]. New York: Guilford Press.
- Barrett, P. M.; Rapee, R. M.; Dadds, M. M.; Ryan, S. M. (1996): Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. In: *Journal of abnormal child psychology* 24 (2), S. 187–203. DOI: 10.1007/BF01441484.
- Beardslee, W. R.; Versage, E. M.; Gladstone, T. R. (1998): Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37 (11), S. 1134–1141. DOI: 10.1097/00004583-199811000-00012.
- Bebbington, P. E. (1998): Sex and depression. In: *Psychological Medicine* 28 (1), S. 1–8. DOI: 10.1017/s0033291797006065.

- Beck, A. T.: The development of depression. A cognitive model. In: In R.J. Friedman & M.M. Katz (Eds.), *The psychology of depression*. New York: Wiley., S. 3–28.
- Beck, A. T. (1976): *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
- Beck, Aaron T.: *Depression: Causes and Treatment*. In: Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Becker, Eni S. (2020): Diathese-Stress-Modell. Hg. v. Pschyrembel online. Online verfügbar unter <https://www.pschyrembel.de/Diathese-Stress-Modell/P055K>, zuletzt geprüft am 12.11.2022.
- Becker, Eni S.; Rinck, Mike (2000): Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei Angst und Depression. In: *Psychologische Rundschau* 51 (2), S. 67–74. DOI: 10.1026//0033-3042.51.2.67.
- Beekman, Aartjan T. F.; Bremmer, Marijke A.; Deeg, Dorly J. H.; van Balkom, Anton J. L. M.; Smit, Jan H.; Beurs, Edwin de et al. (1998): Anxiety disorders in later life: a report from the longitudinal aging study Amsterdam. In: *International journal of geriatric psychiatry* 13 (10), S. 717–726. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199810)13:10<717::aid-gps857>3.0.co;2-m.
- Beesdo, Katja; Knappe, Susanne; Pine, Daniel S. (2009): Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. In: *The Psychiatric clinics of North America* 32 (3), S. 483–524. DOI: 10.1016/j.psc.2009.06.002.
- Beesdo, Katja; Pine, Daniel S.; Lieb, Roselind; Wittchen, Hans-Ulrich (2010): Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. In: *Archives of general psychiatry* 67 (1), S. 47–57. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.177.
- Beesdo-Baum, K., Zaudig, M., Wittchen, H.-U. (2019): Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-5®-Störungen - Klinische Version. Deutsche Bearbeitung des Structured Clinical Interview for DSM-5® Disorders - Clinician Version von Michael B. First, Janet B. W. Williams, Rhonda S. Karg, Robert L. Spitzer. 1. Aufl.: Hogrefe.
- Bengel J., Jerusalem M. (2009): *Handbuch der Gesundheitspsychologie und Medizinischen Psychologie*. Göttingen: Hogrefe (Handbuch der Psychologie, 12).
- Bernstein, D.P. & Fink, L. (1998): *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self- report questionnaire and manual*. Hg. v. The Psychological Corporation. San Antonio, TX.
- Biederman, J.; Faraone, S. V.; Hirshfeld-Becker, D. R.; Friedman, D.; Robin, J. A.; Rosenbaum, J. F. (2001): Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. In: *The American journal of psychiatry* 158 (1), S. 49–57. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.1.49.
- Bifulco, A.; Brown, G. W.; Moran, P.; Ball, C.; Campbell, C. (1998): Predicting depression in women: the role of past and present vulnerability. In: *Psychological Medicine* 28 (1), S. 39–50. DOI: 10.1017/s0033291797005953.
- Booij, Sanne H.; Bouma, Esther M. C.; Jonge, Peter de; Ormel, Johan; Oldehinkel, Albertine J. (2013): Chronicity of depressive problems and the cortisol response to psychosocial stress in adolescents: the TRAILS study. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (5), S. 659–666. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.004.
- Bortz, Jürgen; Döring, Nicola (2006): *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4., überarbeitete Auflage. Heidelberg, Birmingham, Al, USA: Springer;

- EBSCO Industries Inc (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=186826>
- Bouton, M. E.; Mineka, S.; Barlow, D. H. (2001): A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. In: *Psychological review* 108 (1), S. 4–32. DOI: 10.1037/0033-295x.108.1.4.
- Bowlby, J. (Hg.) (1969): Attachment and loss: Vol.1. Attachment. New York: Basic Books.
- Breslau, N.; KESSLER, R. C.; Chilcoat, H. D.; Schultz, L. R.; Davis, G. C.; Andreski, P. (1998): Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. In: *Archives of general psychiatry* 55 (7), S. 626–632. DOI: 10.1001/archpsyc.55.7.626.
- Brian, Tamara; Schier, Katarzyna; Schulz, Sonja; Dragan, Malgorzata; Hardt, Jochen (2014): Childhood neglect: exploring a short questionnaire in Poland and Germany. In: *Psychopathology* 47 (1), S. 17–23. DOI: 10.1159/000348483.
- Brickenkamp, Rolf; Brähler, Elmar (Hg.) (2002): Brickenkamp-Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Göttingen: Verl. für Psychologie Hogrefe.
- Brown, George William; Harris, Tirril O. (1989): Life events and illness. 1. [Dr.]. New York: Guilford.
- Brückl, Tanja M.; Wittchen, Hans-Ulrich; Höfler, Michael; Pfister, Hildegard; Schneider, Silvia; Lieb, Roselind (2007): Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 76 (1), S. 47–56. DOI: 10.1159/000096364.
- Bryant, Richard A.; Harvey, Allison G. (2002): Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 36 (2), S. 205–209. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2002.01009.x.
- Buser, Kurt; Schneller, Thomas; Wildgrube, Klaus; Kaul-Hecker, Ursula (2003): Medizinische Psychologie, medizinische Soziologie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. 5., überarb. Aufl. München: Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://scans.hebis.de/HEBCGI/show.pl?10920513_vlg.html.
- Cannon, Walter B. (2007): Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage - An Account of: Bertrams Print On Demand.
- Caspi, Avshalom; Sugden, Karen; Moffitt, Terrie E.; Taylor, Alan; Craig, Ian W.; Harrington, HonaLee et al. (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. In: *Science (New York, N.Y.)* 301 (5631), S. 386–389. DOI: 10.1126/science.1083968.
- Chambless, Dianne L.; Caputo, G. Craig; Bright, Priscilla; Gallagher, Richard (1984): Assessment of fear of fear in agoraphobics: The Body Sensations Questionnaire and the Agoraphobic Cognitions Questionnaire. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 52 (6), S. 1090–1097. DOI: 10.1037/0022-006X.52.6.1090.
- Chambless, Dianne L.; Caputo, G. Craig; Jasin, Susan E.; Gracely, Edward J.; Williams, Christine (1985): The Mobility Inventory for Agoraphobia. In: *Behaviour research and therapy* 23 (1), S. 35–44. DOI: 10.1016/0005-7967(85)90140-8.
- Chrousos, George P. (2009): Stress and disorders of the stress system. In: *Nature reviews. Endocrinology* 5 (7), S. 374–381. DOI: 10.1038/nrendo.2009.106.

- Clark, David M. (1986): A cognitive approach to panic. In: *Behaviour research and therapy* 24 (4), S. 461–470. DOI: 10.1016/0005-7967(86)90011-2.
- Cohen, Sheldon; Kamarck, Tom; Mermelstein, Robin (1983): A Global Measure of Perceived Stress. In: *Journal of Health and Social Behavior* 24 (4), S. 385. DOI: 10.2307/2136404.
- Craske, M. G.; Poulton, R.; Tsao, J. C.; Plotkin, D. (2001): Paths to panic disorder/agoraphobia: an exploratory analysis from age 3 to 21 in an unselected birth cohort. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40 (5), S. 556–563. DOI: 10.1097/00004583-200105000-00015.
- Crimmins, Eileen M.; Johnston, Melanie; Hayward, Mark; Seeman, Teresa (2003): Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation. In: *Experimental gerontology* 38 (7), S. 731–734. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00099-8.
- Cyranski, J. M.; Frank, E.; Young, E.; Shear, M. K. (2000): Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. In: *Archives of general psychiatry* 57 (1), S. 21–27. DOI: 10.1001/archpsyc.57.1.21.
- Davenport, Matthew D.; Tiefenbacher, Stefan; Lutz, Corrine K.; Novak, Melinda A.; Meyer, Jerrold S. (2006): Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. In: *General and comparative endocrinology* 147 (3), S. 255–261. DOI: 10.1016/j.ygcen.2006.01.005.
- Denson, Thomas F.; Marshall, Grant N.; Schell, Terry L.; Jaycox, Lisa H. (2007): Predictors of posttraumatic distress 1 year after exposure to community violence: the importance of acute symptom severity. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 75 (5), S. 683–692. DOI: 10.1037/0022-006X.75.5.683.
- Derogatis, L. R. (1977): SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version.
- Dettenborn, L.; Tietze, A.; Kirschbaum, C.; Stalder, T. (2012): The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 15 (6), S. 578–588. DOI: 10.3109/10253890.2012.654479.
- Ditzen, Beate; Nater, Urs M. (2006): Klinisches Untersuchungsverfahren. In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 35 (3), S. 241–242. DOI: 10.1026/1616-3443.35.3.241.
- Egle, U. T. (1993): Der Schmerzranke. Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome aus bio-psycho-sozialer Sicht. Stuttgart: Schattauer.
- Egle U.T., Hardt J., Franz M., Hofmann S.O. (2002): Psychosoziale Belastungen in der Kindheit und Gesundheit im Erwachsenenalter – Möglichkeiten der Prävention in der Psychosomatischen Medizin. In: *Psychotherapeut* (47), S. 124–127.
- Ehlers, A. (1993): Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. In: *Behaviour research and therapy* 31 (3), S. 269–278. DOI: 10.1016/0005-7967(93)90025-p.
- Ehlers, A.; Margraf, J. (1989): The psychophysiological model of panic attacks.
- Ehlers, Anke; Clark, David M. (2000): A cognitive model of posttraumatic stress disorder. In: *Behaviour research and therapy* 38 (4), S. 319–345. DOI: 10.1016/s0005-7967(99)00123-0.
- Ehlers A., Margraf J., Chambless D. (2001): Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung. Göttingen: Beltz.

- Ehlers, A. & Lüer, G. (1996): Pathologische Prozesse der Informationsverarbeitung: Kognitionspsychologische Interpretation von Depressionen und Angststörungen. Grundlagen der Klinischen Psychologie (S. 351- 403). In A. Ehlers & K. Hahlweg (Hrsg.), Enzyklopädie der Psychologie. Grundlagen der Klinischen Psychologie.(Themengebiet D, Serie II, Band 1). (S. 351- 403). Göttingen: Hogrefe. In:
- Ehlert, Ulrike; Känel, Roland von (Hg.) (2011): Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. 1st ed. 2011. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Erhardt, Angelika; Ising, Marcus; Unschuld, Paul Gerson; Kern, Nikola; Lucae, Susanne; Pütz, Benno et al. (2006): Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31 (11), S. 2515–2522. DOI: 10.1038/sj.npp.1301168.
- Ernst, C. (2001): Geschlechtsunterschiede bei psychischen Erkrankungen. In: Anita Riecher-Rössler (Hg.): Psychische Erkrankungen bei Frauen. Für eine geschlechtersensible Psychiatrie und Psychotherapie ; 31 Tabellen. Basel: Karger.
- Essau, Cecilia A.; soc, rer; Conradt, Judith; Petermann, Franz; Phil (2000): Frequency, Comorbidity, and Psychosocial Impairment of Anxiety Disorders in German Adolescents. In: *Journal of anxiety disorders* 14 (3), S. 263–279. DOI: 10.1016/s0887-6185(99)00039-0.
- Esser, Günter (2008): Lehrbuch der klinischen Psychologie und Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen. 90 Tabellen. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Thieme (Klinische Psychologie und Psychiatrie).
- Eysenck, Michael W. (2013): Anxiety. The Cognitive Perspective. Hoboken: Taylor and Francis (Essays in Cognitive Psychology).
- Falk, B. (1994): Assessment of post-traumatic stress disorder in older adults: A critical review. In: *Clinical Psychology Review* 14 (5), S. 383–415. DOI: 10.1016/0272-7358(94)90034-5.
- Falkai, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich; Döpfner, Manfred (Hg.) (2018): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®. American Psychiatric Association [Herausgebendes Organ]. 2., korrigierte Auflage. Göttingen: Hogrefe.
- Faller, Hermann; Lang, Hermann (2016): Medizinische Psychologie und Soziologie. 4th ed. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch, 2512-5214).
- Ferring D., Filipp S.-H. (1989): SEBV – Skala zur Erfassung des Bewältigungsverhaltens (Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung; WOC). Test Info. In: *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* (10(4)), S. 189–199.
- Foa, E. B. (1988): What cognitions differentiate panic disorder from other anxiety disorders? In: *Panic and Phobias* (2), S. 159–166.
- Foley, Paul; Kirschbaum, Clemens (2010): Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (1), S. 91–96. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.010.
- Folkman, S. (1997): Positive psychological states and coping with severe stress. In: *Social science & medicine* (1982) 45 (8), S. 1207–1221. DOI: 10.1016/s0277-9536(97)00040-3.

- Fries, Eva; Hesse, Judith; Hellhammer, Juliane; Hellhammer, Dirk H. (2005): A new view on hypocortisolism. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (10), S. 1010–1016. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.006.
- Gaab, J.; Rohleder, N.; Nater, U. M.; Ehler, U. (2005): Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. In: *Psychoneuroendocrinology* 30 (6), S. 599–610. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.001.
- Gardner, D.; Shoebach, D. (Hg.) (2007): Glucocorticoids and adrenal androgens. Unter Mitarbeit von Aron, D., Findling, J., and Tyrrell, J.B. 8. Aufl. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill (Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology).
- Gast, U., Rodewald, F., Benecke, H.-H. & Driessen, M. (2001): Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire (unautorisiert). Unveröffentlichtes Manuskript. Hg. v. Medizinische Hochschule Hannover.
- Gerber, Wolf-Dieter; Kropp, Peter (Hg.) (2007): Lehrbuch Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Geue, Kristina; Strauß, Bernhard; Brähler, Elmar (Hg.) (2016): Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen: Hogrefe (Diagnostik für Klinik und Praxis, Band 1).
- Gilbody, Simon; Richards, David; Brealey, Stephen; Hewitt, Catherine (2007): Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. In: *Journal of general internal medicine* 22 (11), S. 1596–1602. DOI: 10.1007/s11606-007-0333-y.
- Gillespie, Charles F.; Nemeroff, Charles B. (2005): Hypercortisolemia and depression. In: *Psychosomatic medicine* 67 Suppl 1, S26-8. DOI: 10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2.
- Glaser, R.; Kiecolt-Glaser, J. K.; Marucha, P. T.; MacCallum, R. C.; Laskowski, B. F.; Malarkey, W. B. (1999): Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. In: *Archives of general psychiatry* 56 (5), S. 450–456. DOI: 10.1001/archpsyc.56.5.450.
- Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 (2022). In: *The Lancet Psychiatry* 9 (2), S. 137–150.
- Goldberg, D.; Earnshaw, G.; Winston, M.; Hall, G. H.; Middleton, H. C.; Shaw, I. (2000): Distinguishing mental illness in primary care. In: *BMJ* 321 (7273), S. 1412. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1412.
- Goodwin, R. D.; Faravelli, C.; Rosi, S.; Cosci, F.; Truglia, E.; Graaf, R. de; Wittchen, H. U. (2005): The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. In: *European Neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 435–443. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.006.
- Goodyer, I. M.; Cooper, P. J.; Vize, C. M.; Ashby, L. (1993): Depression in 11-16-year-old girls: the role of past parental psychopathology and exposure to recent life events. In: *J Child Psychol & Psychiat* 34 (7), S. 1103–1115. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1993.tb01776.x.
- Gow, R.; Thomson, S.; Rieder, M.; van Uum, S.; Koren, G. (2010): An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. In: *Forensic Science International* 196 (1-3), S. 32–37. DOI: 10.1016/j.forsciint.2009.12.040.

- Gräfe, Kerstin; Zipfel, Stephan; Herzog, Wolfgang; Löwe, Bernd (2004): Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". In: *Diagnostica* 50 (4), S. 171–181. DOI: 10.1026/0012-1924.50.4.171.
- Grass, Juliane; Kirschbaum, Clemens; Miller, Robert; Gao, Wei; Steudte-Schmiedgen, Susann; Stalder, Tobias (2015): Sweat-inducing physiological challenges do not result in acute changes in hair cortisol concentrations. In: *Psychoneuroendocrinology* 53, S. 108–116. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.12.023.
- Green, B. L. (1996): Trauma History Questionnaire. Hg. v. B.H. Stamm (Ed.). Lutherville, MD (Measurement of stress, trauma and adaptation (pp. 366-369)).
- Gundula Roßbach (Hg.): Erwerbsminderungsrenten im Zeitablauf 2022. Deutsche Rentenversicherung. Online verfügbar unter https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Experten/Zahlen-und-Fakten/Statistiken-und-Berichte/statistiken-und-berichte_node.html, zuletzt geprüft am 02.11.2022.
- Hardt, J.; Egle, U. T.; Brähler, E. (2005): Die Symptomcheckliste 27: Entwicklung eines kurzen Screening Instrumentes für psychische Beschwerden. In: *Psychother Psych Med* 55 (01). DOI: 10.1055/s-2005-863487.
- Harkey, M. R. (1993): Anatomy and physiology of hair. In: *Forensic Science International* 63 (1-3), S. 9–18. DOI: 10.1016/0379-0738(93)90255-9.
- Hautzinger, Martin (2000a): Depression im Alter. Erkennen, bewältigen, behandeln. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm. Weinheim: Beltz PVU.
- Hautzinger, Martin (2000b): Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. Behandlungsanleitungen und Materialien. 5., vollst. überarb. Aufl. Weinheim: Beltz PVU (Materialien für die klinische Praxis).
- Hedlund, Susanne (2022): Psychische Störung. Hg. v. Pschyrembel online. Online verfügbar unter <https://www.pschyrembel.de/Psychische%20St%C3%B6rung/K0RUN>, zuletzt aktualisiert am 07/2022, zuletzt geprüft am 02.11.2022Uhr.
- Heim, C.; Newport, D. J.; Heit, S.; Graham, Y. P.; Wilcox, M.; Bonsall, R. et al. (2000a): Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. In: *JAMA* 284 (5), S. 592–597. DOI: 10.1001/jama.284.5.592.
- Heim, Christine; Ehler, Ulrike; Hellhammer, Dirk H. (2000b): The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. In: *Psychoneuroendocrinology* 25 (1), S. 1–35. DOI: 10.1016/S0306-4530(99)00035-9.
- Hellhammer, D. H.; Wade, S. (1993): Endocrine correlates of stress vulnerability. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 60 (1), S. 8–17. DOI: 10.1159/000288675.
- Herane Vives, A.; Angel, V. de; Papadopoulos, A.; Strawbridge, R.; Wise, T.; Young, A. H. et al. (2015): The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. In: *Journal of psychiatric research* 70, S. 38–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.08.007.
- Hidalgo, R. B.; Davidson, J. R. (2000): Posttraumatic stress disorder: epidemiology and health-related considerations. In: *The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 7, S. 5–13. DOI: Review.
- Hinghofer-Szalkay, H.: Hormonelle Stressantworten. Online verfügbar unter <http://physiologie.cc/XVIII.1.htm>, zuletzt geprüft am 30.12.2022Uhr.

- Holsboer, Florian (2004): Therapeutics for depression and anxiety disorders. In: *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 1 (1), S. 105–109. DOI: 10.1016/j.ddstr.2004.08.012.
- In-Albon, T.; Schneider, S. (2007): Von der kindlichen Trennungsangst zur Panikstörung des Erwachsenenalters: Die Prävention der Trennungsangst. In: Nina Heinrichs (Hg.): Familien stärken /Strengthening families. Evidenz-basierte Ansätze zur Unterstützung der psychischen Gesundheit von Kindern Evidence-based approaches to support child mental health. Münster, Westf: PAG Inst. f. Psychologie, S. 357-402.
- Ingram, Rick E. (Hg.) (2010): Vulnerability to psychopathology. Risk across the lifespan. 2. ed. New York, NY: Guilford Press. Online verfügbar unter http://scans.hebis.de/HEBCGI/show.pl?25197944_rez.html.
- Ito, Natsuho; Ito, Taisuke; Kromminga, Arno; Bettermann, Albrecht; Takigawa, Masahiro; Kees, Frieder et al. (2005): Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. In: *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 19 (10), S. 1332–1334. DOI: 10.1096/fj.04-1968fje.
- Jacobi, F.; Wittchen, H-U; Holting, C.; Höfler, M.; Pfister, H.; Müller, N.; Lieb, R. (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). In: *Psychological Medicine* 34 (4), S. 597–611. DOI: 10.1017/S0033291703001399.
- Jantz, M. A.; Sahn, S. A. (1999): Corticosteroids in acute respiratory failure. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 160 (4), S. 1079–1100. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9901075.
- Johnson, Jennifer; Maxwell, Andrea; Galea, Sandro (2009): The Epidemiology of Posttraumatic Stress Disorder. In: *Psychiatr Ann* 39 (6), Artikel 00485713-20090514-01. DOI: 10.3928/00485713-20090514-01.
- Juster, Robert-Paul; Bizik, Gustav; Picard, Martin; Arseneault-Lapierre, Genevieve; Sindi, Shireen; Trepanier, Lyane et al. (2011): A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. In: *Development and psychopathology* 23 (3), S. 725–776. DOI: 10.1017/S0954579411000289.
- Kapczinski, Flavio; Vieta, Eduard; Andreazza, Ana Cristina; Frey, Benicio N.; Gomes, Fabiano A.; Tramontina, Juliana et al. (2008): Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32 (4), S. 675–692. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.005.
- Karin, Omer; Raz, Moriya; Tendler, Avichai; Bar, Alon; Korem Kohanim, Yael; Milo, Tomer; Alon, Uri (2020): A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. In: *Molecular Systems Biology* 16 (7), e9510. DOI: 10.15252/msb.20209510.
- Keller, M. B.; Yonkers, K. A.; Warshaw, M. G.; Pratt, L. A.; Gollan, J. K.; Massion, A. O. et al. (1994): Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. In: *The Journal of nervous and mental disease* 182 (5), S. 290–296. DOI: 10.1097/00005053-199405000-00007.

- Kendler, K. S.; Neale, M. C.; KESSLER, R. C.; Heath, A. C.; Eaves, L. J. (1992): A population-based twin study of major depression in women. The impact of varying definitions of illness. In: *Archives of general psychiatry* 49 (4), S. 257–266. DOI: 10.1001/archpsyc.1992.01820040009001.
- Kendler, K. S.; Walters, E. E.; Neale, M. C.; KESSLER, R. C.; Heath, A. C.; Eaves, L. J. (1995): The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. In: *Archives of general psychiatry* 52 (5), S. 374–383. DOI: 10.1001/archpsyc.1995.03950170048007.
- Kendler, Kenneth S.; Hettema, John M.; Butera, Frank; Gardner, Charles O.; Prescott, Carol A. (2003): Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. In: *Archives of general psychiatry* 60 (8), S. 789–796. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.789.
- Kendler, Kenneth S.; Kuhn, Jonathan W.; Vittum, Jen; Prescott, Carol A.; Riley, Brien (2005): The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. In: *Archives of general psychiatry* 62 (5), S. 529–535. DOI: 10.1001/archpsyc.62.5.529.
- Kessler, Ronald C.; Berglund, Patricia; Demler, Olga; Jin, Robert; Merikangas, Kathleen R.; Walters, Ellen E. (2005): Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. In: *Archives of general psychiatry* 62 (6), S. 593–602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
- Kessler, Ronald C.; Birnbaum, Howard G.; Shahly, Victoria; Bromet, Evelyn; Hwang, Irving; McLaughlin, Katie A. et al. (2010): Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. In: *Depression and anxiety* 27 (4), S. 351–364. DOI: 10.1002/da.20634.
- KESSLER, R. C.; ANDRADE, L. H.; BIJL, R. V.; OFFORD, D. R.; DEMLER, O. V.; STEIN, D. J. (2002): The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. International Consortium in Psychiatric Epidemiology. In: *Psychological Medicine* 32 (7), S. 1213–1225. DOI: 10.1017/S0033291702006104.
- KESSLER, R. C.; Birnbaum, H.; Bromet, E.; Hwang, I.; Sampson, N.; Shahly, V. (2010): Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: *Psychological Medicine* 40 (2), S. 225–237. DOI: 10.1017/S0033291709990213.
- KESSLER, R. C.; Sonnega, A.; Bromet, E.; Hughes, M.; Nelson, C. B. (1995): Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. In: *Archives of general psychiatry* 52 (12), S. 1048–1060. DOI: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
- Kiecolt-Glaser, J. K.; Marucha, P. T.; Mercado, A. M.; Malarkey, W. B.; Glaser, R. (1995): Slowing of wound healing by psychological stress. In: *The Lancet* 346 (8984), S. 1194–1196. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92899-5.
- Kirschbaum, Clemens; Tietze, Antje; Skoluda, Nadine; Dettenborn, Lucia (2009): Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), S. 32–37. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.024.

- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (Hg.) (1999): Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. Göttingen: Hogrefe (Enzyklopädie der Psychologie: Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie (S. 79–140)).
- Klein, D. F. (1980): Anxiety reconceptualized. In: *Comprehensive psychiatry* 21 (6), S. 411–427. DOI: 10.1016/0010-440x(80)90043-7.
- Klein, D. N.; Lewinsohn, P. M.; Seeley, J. R.; Rohde, P. (2001): A family study of major depressive disorder in a community sample of adolescents. In: *Archives of general psychiatry* 58 (1), S. 13–20. DOI: 10.1001/archpsyc.58.1.13.
- Klerman, Gerald L. (1991): Panic Attacks in the Community. In: *JAMA* 265 (6), S. 742. DOI: 10.1001/jama.1991.03460060074027.
- Kloet, E. Ron de; Joëls, Marian; Holsboer, Florian (2005): Stress and the brain: from adaptation to disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (6), S. 463–475. DOI: 10.1038/nrn1683.
- Koertge, Jenny; Al-Khalili, Faris; Ahnve, Staffan; Janszky, Imre; Svane, Bertil; Schenck-Gustafsson, Karin (2002): Cortisol and vital exhaustion in relation to significant coronary artery stenosis in middle-aged women with acute coronary syndrome. In: *Psychoneuroendocrinology* 27 (8), S. 893–906. DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00002-1.
- Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. (2001): The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. In: *Journal of general internal medicine* 16 (9), S. 606–613. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
- Krönert, Lukas (2021a): Was ist Stress: Das Stressmodell nach Henry (Teil 3). intrapsychisch.de. Tübingen. Online verfügbar unter <https://intrapsychisch.de/was-ist-stress-das-stressmodell-nach-henry-teil-3/>, zuletzt geprüft am 30.12.2022.
- Krönert, Lukas (2021b): Was ist Stress: Das Stressmodell nach Lazarus (Teil 4). intrapsychisch.de. Tübingen. Online verfügbar unter <https://intrapsychisch.de/was-ist-stress-das-stressmodell-nach-lazarus-teil-4/>, zuletzt geprüft am 30.12.2022.
- Lack, Caleb W.; Green, Amy L. (2009): Mood disorders in children and adolescents. In: *Journal of pediatric nursing* 24 (1), S. 13–25. DOI: 10.1016/j.pedn.2008.04.007.
- Lazarus, R. S. (1966): Psychological Stress and the Coping Process. New York: McGraw-Hill.
- Lazarus, R. S. (1999): Stress and Emotion: A New Synthesis. New York: Springer.
- Lazarus, R. S.; Folkman, S. (1984): Stress, Appraisal, and Coping. New York: Springer.
- Lee, Do Yup; Kim, Eosu; Choi, Man Ho (2015): Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. In: *BMB reports* 48 (4), S. 209–216. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.275.
- Lett, Heather S.; Blumenthal, James A.; Babyak, Michael A.; Sherwood, Andrew; Strauman, Timothy; Robins, Clive; Newman, Mark F. (2004): Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. In: *Psychosomatic medicine* 66 (3), S. 305–315. DOI: 10.1097/01.psy.0000126207.43307.c0.
- Lewinsohn, P. M.: A behavioral approach to depression. Unter Mitarbeit von Friedman, R. & Katz, M.M. (Eds.). In: *The psychology of depression: contemporary, contemporary theory and research*, New York: Wiley, pp. 157–178.

- Lieb, Roselind; Isensee, Barbara; Höfler, Michael; Pfister, Hildegard; Wittchen, Hans-Ulrich (2002): Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. In: *Archives of general psychiatry* 59 (4), S. 365–374. DOI: 10.1001/archpsyc.59.4.365.
- Lopez-Duran, Nestor L.; Kovacs, Maria; George, Charles J. (2009): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (9), S. 1272–1283. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.03.016.
- MacMillan, H. L.; Fleming, J. E.; Streiner, D. L.; Lin, E.; Boyle, M. H.; Jamieson, E. et al. (2001): Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. In: *The American journal of psychiatry* 158 (11), S. 1878–1883. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1878.
- Maercker, A. (2002): Deutsche Übersetzung des Trauma History Questionnaire. Unveröffentlichtes Manuskript. Universität Zürich.
- Maercker, A. & Bromberger, F. (2005): Checklisten und Fragebogen zur Erfassung traumatischer Ereignisse in deutscher Sprache (Trierer Psychologische Berichte, 32, Heft 2).
- Manenschiijn, Laura; Koper, Jan W.; Lamberts, Steven W. J.; van Rossum, Elisabeth F. C. (2011): Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. In: *Steroids* 76 (10-11), S. 1032–1036. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.005.
- Manenschiijn, Laura; Spijker, Annet T.; Koper, Jan W.; Jetten, Andrea M.; Giltay, Erik J.; Haffmans, Judith et al. (2012): Long-term cortisol in bipolar disorder: associations with age of onset and psychiatric co-morbidity. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (12), S. 1960–1968. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.010.
- Margraf, Jürgen (2016): Psychische Krise. Hg. v. Pschyrembel online. Online verfügbar unter <https://www.pschyrembel.de/Psychische%20krise/K0CAM/doc/>, zuletzt aktualisiert am 04/2016, zuletzt geprüft am 02.11.2022.
- Mathers, Colin D.; Loncar, Dejan (2006): Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. In: *PLoS medicine* 3 (11), e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- McEwen, B. S. (1998): Protective and damaging effects of stress mediators. In: *The New England journal of medicine* 338 (3), S. 171–179. DOI: 10.1056/NEJM199801153380307.
- McEwen, B. S. (2000): The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. In: *Brain research* 886 (1-2), S. 172–189. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02950-4.
- McEwen, Bruce S. (2002): The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. In: *Psychiatric Clinics of North America* 25 (2), 469-94, ix. DOI: 10.1016/s0193-953x(01)00009-0.
- McEwen, Bruce S. (2003): Mood disorders and allostatic load. In: *Biological psychiatry* 54 (3), S. 200–207. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00177-x.
- McEwen, Bruce S. (2004): Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032, S. 1–7. DOI: 10.1196/annals.1314.001.
- McEwen, Bruce S. (2005): Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. In: *Metabolism: clinical and experimental* 54 (5 Suppl 1), S. 20–23. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.01.008.

- McEwen, Bruce S. (2006): Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8 (4), S. 367–381. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen.
- McEwen, Bruce S. (2007): Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. In: *Physiological reviews* 87 (3), S. 873–904. DOI: 10.1152/physrev.00041.2006.
- McGuffin, Peter; Rijdsdijk, Fruhling; Andrew, Martin; Sham, Pak; Katz, Randy; Cardno, Alastair (2003): The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. In: *Archives of general psychiatry* 60 (5), S. 497–502. DOI: 10.1001/archpsyc.60.5.497.
- Meerlo, Peter; Sgoifo, Andrea; Suchecki, Deborah (2008): Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. In: *Sleep medicine reviews* 12 (3), S. 197–210. DOI: 10.1016/j.smr.2007.07.007.
- Merikangas, K. R.; Low, N. C. P. (2005): Genetic epidemiology of anxiety disorders. In: *Handbook of experimental pharmacology* (169), S. 163–179. DOI: 10.1007/3-540-28082-0_6.
- Meyer, Jerrold S.; Novak, Melinda A. (2012): Minireview: Hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. In: *Endocrinology* 153 (9), S. 4120–4127. DOI: 10.1210/en.2012-1226.
- Millan, Mark J. (2003): The neurobiology and control of anxious states. In: *Progress in neurobiology* 70 (2), S. 83–244. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00087-x.
- Miller, W. R.; Seligman, M. E. (1975): Depression and learned helplessness in man. In: *Journal of abnormal psychology* 84 (3), S. 228–238. DOI: 10.1037/h0076720.
- Mogg, K.; Bradley, B. P. (1998): A cognitive-motivational analysis of anxiety. In: *Behaviour research and therapy* 36 (9), S. 809–848. DOI: 10.1016/s0005-7967(98)00063-1.
- Mowrer, O. Hobart (1947): On the dual nature of learning—a re-interpretation of "conditioning" and "problem-solving.". In: *Harvard Educational Review* (17), S. 102–148.
- Nocon, A.; Wittchen, H-U; Beesdo, K.; Brückl, T.; Höfler, M.; Pfister, H. et al. (2008): Differential familial liability of panic disorder and agoraphobia. In: *Depression and anxiety* 25 (5), S. 422–434. DOI: 10.1002/da.20425.
- Olesen, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Wittchen, H-U; Jönsson, B. (2012): The economic cost of brain disorders in Europe. In: *European journal of neurology* 19 (1), S. 155–162. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
- Papp, L.A., Coplan, J. & Gorman, J.M. (1992): Neurobiology of anxiety. In: A. Tasman & M.B. Riba (Eds.), *Review of psychiatry* (Vol. 11).
- Paykel, Eugene S.; Brugha, Traolach; Fryers, Tom (2005): Size and burden of depressive disorders in Europe. In: *European Neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 411–423. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.008.
- Perkonig, A.; KESSLER, R. C.; Storz, S.; Wittchen, H. U. (2000): Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 101 (1), S. 46–59. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2000.101001046.x.
- Perkonig, Axel; Pfister, Hildegard; Stein, Murray B.; Höfler, Michael; Lieb, Roselind; Maercker, Andreas; Wittchen, Hans-Ulrich (2005): Longitudinal course of posttraumatic stress disorder and

- posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of adolescents and young adults. In: *The American journal of psychiatry* 162 (7), S. 1320–1327. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.7.1320.
- Petrowski, K.; Braehler, E.; Schmalbach, B.; Hinz, A.; Bastianon, C.; Ritz, T. (2020): Psychometric properties of an English short version of the Trier Inventory for chronic Stress. In: *BMC medical research methodology* 20 (1), S. 306. DOI: 10.1186/s12874-020-01156-y.
- Petrowski, Katja; Herold, Ulf; Joraschky, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich; Kirschbaum, Clemens (2010): A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. In: *Psychoneuroendocrinology* 35 (3), S. 414–421. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.003.
- Petrowski, Katja; Schmalbach, Ileana; Strunk, Anne; Hoyer, Jürgen; Kirschbaum, Clemens; Joraschky, Peter (2021): Cortisol reactivity in social anxiety disorder: A highly standardized and controlled study. In: *Psychoneuroendocrinology* 123, S. 104913. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104913.
- Petrowski, Katja; Wintermann, Gloria-Beatrice; Kirschbaum, Clemens; Bornstein, Stefan R. (2012): Dissociation between ACTH and cortisol response in DEX-CRH test in patients with panic disorder. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (8), S. 1199–1208. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.013.
- Petrowski, Katja; Wintermann, Gloria-Beatrice; Schaarschmidt, Marco; Bornstein, Stefan R.; Kirschbaum, Clemens (2013): Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 88 (1), S. 35–39. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.01.002.
- Petrowski, K., Wintermann, G., Joraschky, P., Siepmann, M. (2011): HPA axis activity under psychosocial stress in patients with acute and remitted panic disorder. In: *German Journal of Psychiatry* 14 (2), S. 72–79.
- Pieper, L.; Schulz, H.; Klotsche, J.; Eichler, T.; Wittchen, H-U (2008): Depression als komorbide Störung in der primärärztlichen Versorgung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 51 (4), S. 411–421. DOI: 10.1007/s00103-008-0509-6.
- Pragst, Fritz; Balikova, Marie A. (2006): State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 370 (1-2), S. 17–49. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.019.
- Pruessner, Jens C.; Kirschbaum, Clemens; Meinlschmid, Gunther; Hellhammer, Dirk H. (2003): Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. In: *Psychoneuroendocrinology* 28 (7), S. 916–931. DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00108-7.
- Raison, Charles L.; Miller, Andrew H. (2003): When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. In: *The American journal of psychiatry* 160 (9), S. 1554–1565. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554.
- Rao, Uma; Chen, Li-Ann (2009): Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11 (1), S. 45–62. DOI: 10.31887/DCNS.2009.11.1/urao.

- Rao, Uma; Hammen, Constance L.; London, Edythe D.; Poland, Russell E. (2009): Contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal activity and environmental stress to vulnerability for smoking in adolescents. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34 (13), S. 2721–2732. DOI: 10.1038/npp.2009.112.
- Rauch, Scott L.; Shin, Lisa M.; Wright, Christopher I. (2003): Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 985, S. 389–410. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07096.x.
- Reed, V.; Wittchen, H-u. (1998): Dsm-iv panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults: how specific are panic attacks? In: *Journal of psychiatric research* 32 (6), S. 335–345. DOI: 10.1016/s0022-3956(98)00014-4.
- Riecher-Rössler, Anita (Hg.) (2001): Psychische Erkrankungen bei Frauen. Für eine geschlechtersensible Psychiatrie und Psychotherapie ; 31 Tabellen. Basel: Karger.
- Riedel, Oliver; Klotsche, Jens; Spottke, Annika; Deuschl, Günther; Förstl, Hans; Henn, Fritz et al. (2010): Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. In: *Journal of neurology* 257 (7), S. 1073–1082. DOI: 10.1007/s00415-010-5465-z.
- Rippe, Ralph C. A.; Noppe, Gerard; Windhorst, Dafna A.; Tiemeier, Henning; van Rossum, Elisabeth F. C.; Jaddoe, Vincent W. V. et al. (2016): Splitting hair for cortisol? Associations of socio-economic status, ethnicity, hair color, gender and other child characteristics with hair cortisol and cortisone. In: *Psychoneuroendocrinology* 66, S. 56–64. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.016.
- Risch, Neil; Herrell, Richard; Lehner, Thomas; Liang, Kung-Yee; Eaves, Lindon; Hoh, Josephine et al. (2009): Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. In: *JAMA* 301 (23), S. 2462–2471. DOI: 10.1001/jama.2009.878.
- Roberts, Brent W.; Walton, Kate E.; Viechtbauer, Wolfgang (2006): Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: a meta-analysis of longitudinal studies. In: *Psychological bulletin* 132 (1), S. 1–25. DOI: 10.1037/0033-2909.132.1.1.
- Roozendaal, Benno; McEwen, Bruce S.; Chattarji, Sumantra (2009): Stress, memory and the amygdala. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (6), S. 423–433. DOI: 10.1038/nrn2651.
- Ruhl, Isabelle (2019): Assoziation der Cortisolkonzentration im Haar mit der Entwicklung von Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Vorschulalter. Unter Mitarbeit von Ursula Pauli-Pott und Medizin.
- Russell, Evan; Koren, Gideon; Rieder, Michael; van Uum, Stan (2012): Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (5), S. 589–601. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.009.
- Sauvé, Brittany; Koren, Gideon; Walsh, Grace; Tokmakejian, Sonya; van Uum, Stan H. M. (2007): Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. In: *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 30 (5), E183-91. DOI: 10.25011/cim.v30i5.2894.

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. In: *Nature* 511 (7510), S. 421–427. DOI: 10.1038/nature13595.
- Schneider, Silvia; Hensdiek, Manuela (2003): Panikanfälle und Angstsensitivität im Jugendalter. In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 32 (3), S. 219–227. DOI: 10.1026//1616-3443.32.3.219.
- Schneider, Silvia; Unnewehr, Suzan; Florin, Irmela; Margraf, Jürgen (2002): Priming panic interpretations in children of patients with panic disorder. In: *Journal of anxiety disorders* 16 (6), S. 605–624. DOI: 10.1016/s0887-6185(02)00126-3.
- Schneider, S., Nündel B., Walter B., Leiberg, S. & Ertle, A. (2001): Risk factors for panic disorder: results of a prospective longitudinal study. In N. Merker, P. Göpfert & W. Kirch (Eds.), Public health research on practice: Report of the Public Health Research Association Saxony.
- Schreiber, W.; Lauer, C. J.; Krumrey, K.; Holsboer, F.; Krieg, J. C. (1996): Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 15 (1), S. 7–15. DOI: 10.1016/0893-133X(95)00146-5.
- Schulkin, J. (2003): Addiction to drugs: Allostatic regulation under duress. In: *Rethinking homeostasis: Allostatic regulation in physiology and pathophysiology*, S. 131–160.
- Schulkin, J.; Gold, P. W.; McEwen, B. S. (1998): Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load. In: *Psychoneuroendocrinology* 23 (3), S. 219–243. DOI: 10.1016/s0306-4530(97)00099-1.
- Schulkin, J.; McEwen, B. S.; Gold, P. W. (1994): Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 18 (3), S. 385–396. DOI: 10.1016/0149-7634(94)90051-5.
- Schulz, K. H. (2009): Zur Bedeutung chronischer Belastung und sozialer Unterstützung für die Entwicklung körperlicher Erkrankungen. In: *Volkskrankheiten. Gesundheitliche Herausforderungen in der Wohlstandsgesellschaft.*, 527-552.
- Schulz, Peter; Jansen, Lars J.; Schlotz, Wolff (2005): Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung. In: *Diagnostica* 51 (3), S. 124–133. DOI: 10.1026/0012-1924.51.3.124.
- Schulz, P., Schlotz, W. and Becker, P. (2004): Trierer Inventar zum Chronischen Stress (TICS) [Trier Inventory for Chronic Stress (TICS)].: Hogrefe.
- Segerstrom, Suzanne C.; Miller, Gregory E. (2004): Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. In: *Psychological bulletin* 130 (4), S. 601–630. DOI: 10.1037/0033-2909.130.4.601.
- Sharpley, Christopher F.; McFarlane, James R.; Slominski, Andrzej (2011): Stress-linked cortisol concentrations in hair: what we know and what we need to know. In: *Reviews in the neurosciences* 23 (1), S. 111–121. DOI: 10.1515/RNS.2011.058.
- Silberg, Judy; Pickles, Andrew; Rutter, Michael; Hewitt, John; Simonoff, Emily; Maes, Hermine et al. (1999): The Influence of Genetic Factors and Life Stress on Depression Among Adolescent Girls. In: *Archives of general psychiatry* 56 (3), S. 225. DOI: 10.1001/archpsyc.56.3.225.

- Smith, George Davey; Ben-Shlomo, Yoav; Beswick, Andrew; Yarnell, John; Lightman, Stafford; Elwood, Peter (2005): Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. In: *Circulation* 112 (3), S. 332–340. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489088.
- Somers, Julian M.; Goldner, Elliot M.; Waraich, Paul; Hsu, Lorena (2006): Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 51 (2), S. 100–113. DOI: 10.1177/070674370605100206.
- Stalder, Tobias; Kirschbaum, Clemens (2012): Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. In: *Brain, behavior, and immunity* 26 (7), S. 1019–1029. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.002.
- Stalder, Tobias; Steudte, Susann; Alexander, Nina; Miller, Robert; Gao, Wei; Dettenborn, Lucia; Kirschbaum, Clemens (2012a): Cortisol in hair, body mass index and stress-related measures. In: *Biological psychology* 90 (3), S. 218–223. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.03.010.
- Stalder, Tobias; Steudte, Susann; Miller, Robert; Skoluda, Nadine; Dettenborn, Lucia; Kirschbaum, Clemens (2012b): Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (5), S. 602–610. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.007.
- Stalder, Tobias; Steudte-Schmiedgen, Susann; Alexander, Nina; Klucken, Tim; Vater, Annika; Wichmann, Susann et al. (2017): Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 261–274. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.12.017.
- Staufenbiel, Sabine M.; Penninx, Brenda W. J. H.; Spijker, Anne T.; Elzinga, Bernet M.; van Rossum, Elisabeth F. C. (2013): Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (8), S. 1220–1235. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.015.
- Stein, M. B.; Walker, J. R.; Hazen, A. L.; Forde, D. R. (1997): Full and partial posttraumatic stress disorder: findings from a community survey. In: *The American journal of psychiatry* 154 (8), S. 1114–1119. DOI: 10.1176/ajp.154.8.1114.
- Stoffel, Martin; Spoerri, Corinne; Ehler, Ulrike; Ditzen, Beate (2016): Stress in daily life and its relationship with the reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In: *Psychoneuroendocrinology* 71, S. 52. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.137.
- Sullivan, P. F.; Neale, M. C.; Kendler, K. S. (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 157 (10), S. 1552–1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
- Thomson, Fiona; Craighead, Mark (2008): Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis. In: *Neurochemical research* 33 (4), S. 691–707. DOI: 10.1007/s11064-007-9518-3.
- Thomson, S.; Koren, G.; Fraser, L-A; Rieder, M.; Friedman, T. C.; van Uum, S. H. M. (2010): Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 118 (2), S. 133–138. DOI: 10.1055/s-0029-1220771.

- Ulrich-Lai, Yvonne M.; Herman, James P. (2009): Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (6), S. 397–409. DOI: 10.1038/nrn2647.
- Valdez, Glenn R.; Koob, George F. (2004): Allostatic and dysregulation of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y systems: implications for the development of alcoholism. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 79 (4), S. 671–689. DOI: 10.1016/j.pbb.2004.09.020.
- van Zuiden, Mirjam; Geuze, Elbert; Willemen, Hanneke L. D. M.; Vermetten, Eric; Maas, Mirjam; Heijnen, Cobi J.; Kavelaars, Annemieke (2011): Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. In: *The American journal of psychiatry* 168 (1), S. 89–96. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10050706.
- Wagner, K. D.; Ambrosini, P. J. (2001): Childhood depression: pharmacological therapy/treatment (pharmacotherapy of childhood depression). In: *Journal of clinical child psychology* 30 (1), S. 88–97. DOI: 10.1207/S15374424JCCP3001_10.
- Webb, Emily; Thomson, Steven; Nelson, Andrew; White, Christine; Koren, Gideon; Rieder, Michael; van Uum, Stan (2010): Assessing individual systemic stress through cortisol analysis of archaeological hair. In: *Journal of Archaeological Science* 37 (4), S. 807–812. DOI: 10.1016/j.jas.2009.11.010.
- Weissman, M. M. (1993): Family genetic studies of panic disorder. In: *Journal of psychiatric research* 27 Suppl 1, S. 69–78. DOI: 10.1016/0022-3956(93)90018-w.
- Weltgesundheitsorganisation (WHO): ICD-11: International Classification of Diseases, 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html;jsessionid=1C55E6272206B2572DBA56F8A29206B5.intranet231, zuletzt geprüft am 03.12.2022.
- Wennig, R. (2000): Potential problems with the interpretation of hair analysis results. In: *Forensic Science International* 107 (1-3), S. 5–12. DOI: 10.1016/S0379-0738(99)00146-2.
- WHO (Hg.): Internationale Klassifikation der Krankheiten 11. Revision - ICD-11 für Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html, zuletzt geprüft am 02.11.2022.
- Wichmann, Susann; Kirschbaum, Clemens; Böhme, Carsten; Petrowski, Katja (2017a): Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. In: *Psychoneuroendocrinology* 83, S. 135–141. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.06.005.
- Wichmann, Susann; Kirschbaum, Clemens; Lorenz, Thomas; Petrowski, Katja (2017b): Effects of the cortisol stress response on the psychotherapy outcome of panic disorder patients. In: *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 9–17. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.030.
- Wilhelm, Kay; Mitchell, Philip B.; Niven, Heather; Finch, Adam; Wedgwood, Lucinda; Scimone, Anna et al. (2006): Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 188, S. 210–215. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.009522.
- Williams, J. Mark G. (1997): Cognitive psychology and emotional disorders. 2. ed. Chichester: Wiley (The Wiley series in clinical psychology).

- Wingenfeld, Katja; Spitzer, Carsten; Mensebach, Christoph; Grabe, Hans Jürgen; Hill, Andreas; Gast, Ursula et al. (2010): Die deutsche Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Erste Befunde zu den psychometrischen Kennwerten. In: *Psychother Psych Med* 60 (11), S. 442–450. DOI: 10.1055/s-0030-1247564.
- Wintermann, Gloria-Beatrice; Kirschbaum, Clemens; Petrowski, Katja (2016): Predisposition or side effect of the duration: the reactivity of the HPA-axis under psychosocial stress in panic disorder. In: *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 107, S. 9–15. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2016.06.008.
- Wittchen, H. U.; Jacobi, F.; Rehm, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jönsson, B. et al. (2011): The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (9), S. 655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- Wittchen, H. U.; KESSLER, R. C.; Pfister, H.; Lieb, M. (2000): Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. In: *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (406), S. 14–23.
- Wittchen, H. U.; Reed, V.; KESSLER, R. C. (1998): The relationship of agoraphobia and panic in a community sample of adolescents and young adults. In: *Archives of general psychiatry* 55 (11), S. 1017–1024. DOI: 10.1001/archpsyc.55.11.1017.
- Wittchen, H.-U. (1991): Der Langzeitverlauf unbehandelter Angststörungen: Wie häufig sind Spontanremissionen? In: *Verhaltenstherapie* 1 (4), S. 273–282. DOI: 10.1159/000257989.
- Wittchen, Hans-Ulrich (Hg.) (2011): Klinische Psychologie & Psychotherapie. Mit 126 Tabellen. 2., überarb. u. erw. Aufl. Berlin: Springer-Medizin-Verl. (Springer-Lehrbuch).
- Wittchen, Hans-Ulrich; Beesdo, Katja; Bittner, Antje; Goodwin, Renee D. (2003a): Depressive episodes--evidence for a causal role of primary anxiety disorders? In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 18 (8), S. 384–393. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.001.
- Wittchen, Hans-Ulrich; Jacobi, Frank (2005): Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 357–376. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012.
- Wittchen, Hans-Ulrich; Kessler, Ron C.; Beesdo, Katja; Krause, Petra; Höfler, Michael; Hoyer, Jürgen (2002): Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. In: *The Journal of clinical psychiatry* 63 Suppl 8, S. 24–34. DOI: Study.
- Wittchen, Hans-Ulrich; Mühlig, Stephan; Beesdo, Katja (2003b): Mental disorders in primary care. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5 (2), S. 115–128. DOI: 10.31887/DCNS.2003.5.2/hu Wittchen.
- Wittchen, H-U; Uhmann, S. (2010): The timing of depression: a epidemiological perspective. In: *Mediographia* 32, S. 115–125.
- Wosu, Adaeze C.; Gelaye, Bizu; Valdimarsdóttir, Unnur; Kirschbaum, Clemens; Stalder, Tobias; Shields, Alexandra E.; Williams, Michelle A. (2015): Hair cortisol in relation to sociodemographic and lifestyle characteristics in a multiethnic US sample. In: *Annals of epidemiology* 25 (2), 90–5, 95.e1-2. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.11.022.

- Yonkers, Kimberly A.; Bruce, Steven E.; Dyck, Ingrid R.; Keller, Martin B. (2003): Chronicity, relapse, and illness--course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. In: *Depression and anxiety* 17 (3), S. 173–179. DOI: 10.1002/da.10106.
- Yuan, T-F (2008): Depression: interrupted genetic seesaws in the hypothalamus. In: *Molecular psychiatry* 13 (9), S. 830. DOI: 10.1038/mp.2008.68.
- Zimmermann, Petra; Brückl, Tanja; Lieb, Roselind; Nocon, Agnes; Ising, Marcus; Beesdo, Katja; Wittchen, Hans-Ulrich (2008): The interplay of familial depression liability and adverse events in predicting the first onset of depression during a 10-year follow-up. In: *Biological psychiatry* 63 (4), S. 406–414. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.020.
- Zorn, Jelle V.; Schür, Remmelt R.; Boks, Marco P.; Kahn, René S.; Joëls, Marian; Vinkers, Christiaan H. (2017): Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. In: *Psychoneuroendocrinology* 77, S. 25–36. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.036.
- Zucker, D.; Taylor, C. B.; Brouillard, M.; Ehlers, A.; Margraf, J.; Telch, M. et al. (1989): Cognitive aspects of panic attacks. Content, course and relationship to laboratory stressors. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 155, S. 86–91. DOI: 10.1192/bjp.155.1.86.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all' jenen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. K. P. für ihr entgegengesetztes Vertrauen in mich, die freundliche Überlassung eines sehr interessanten Themas, die exzellente Betreuung in Form von konstruktiver Kritik, wertvollen Anregungen, ständiger Erreichbarkeit und außergewöhnlichem Engagement für die Studie.

Danken möchte ich auch I. für die Organisation des Studienablaufs, die Einführung in die Methodik und die unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Ein weiteres Dankeschön an Frau Prof. Dr. M. J.-F., die sich freundlicherweise als Zweitgutachterin zur Verfügung gestellt hat.

Vielen Dank an die ehemalige Klinikleitung, die mir die Rekrutierung von Studienteilnehmern in der Zentralen Notaufnahme gestattet hat, sowie an das dort tätige ärztliche und pflegerische Personal für die angenehme Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Meinen besonderen Dank verdienen alle Patienten, die sich als Probanden der Studie in Experimental- und Kontrollgruppe zur Verfügung gestellt haben. Erst durch diese Menschen ist die Untersuchung des Forschungsthemas möglich geworden.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich an all' jene Ärzte und Ärztinnen richten, die mir durch ihr Handeln zu persönlichen Vorbildern als Menschen und Mediziner geworden sind: allen voran an meinen Bruder S. (der für mich nicht nur „Humanmediziner“ sondern der Inbegriff des „humanen Mediziners“ ist), und an seine Frau I., mit denen selbst stressige 12-Stunden-Dienste Spaß gemacht haben.

An S., der auch als Oberarzt wunderbar nahbar geblieben ist und nie sein Mitgefühl und seine Menschlichkeit verloren hat. An all' die freundlichen Assistenz- und Fachärzte, die mir in den letzten Jahren so viel beigebracht und mir auch anspruchsvolle Aufgaben zugetraut haben, sodass ich reich an Erfahrungen in meinen Beruf als Ärztin starten kann.

An PD Dr. G. B., der mich ermutigte „größer zu denken“, der mir bei der schwierigen Entscheidung zur „richtigen“ Fachrichtung und „richtigen“ Klinik Hilfestellung gab, und dabei mehr Potenzial in mir gesehen hat als ich es mir selbst je erlaubt hätte.

Und ganz besonders danke ich P. - dafür, dass er mir (aufgrund unserer sehr ähnlichen Interessen in der Medizin) vormachte, was alles aus mir werden könnte, und mich somit zu meinem eingeschlagenen Weg inspirierte. Vor allem danke ich ihm aber dafür, dass er mich daran erinnert hat, was *wirklich* wichtig ist im Leben. Deshalb trägt alles, was ich seit unserer Begegnung geworden bin, und vielleicht noch sein werde - persönlich wie auch fachlich - auch ein kleines Stück von ihm und von der bedingungslosen, unumstößlichen Liebe, die ich für ihn empfinde, und die weder Raum, Zeit, noch Besitz kennt, in sich.

Ihr Lieben, es heißt doch: *„Nachahmung ist die höchste Form der Anerkennung.“* - Wenn ich nur halb so gut werde, wie Ihr es seid, wird aus mir eine hervorragende Ärztin. Ich hoffe, dass ich Eurem Vorbild irgendwann gerecht werde.

Ebenfalls danken möchte ich Frau P. H.-C., die mir in meiner persönlichen Weiterentwicklung sehr geholfen und mich als Person gestärkt hat. Danke, dass Sie an mich glauben und mich nicht aufgeben!

Danke an meine lieben Freunde, die treu mit mir durch die Höhen und Tiefen des Lebens gehen, und mich annehmen und schätzen, so wie ich bin!

Meiner Familie danke ich für die außerordentliche Unterstützung und unerschütterliche Liebe, nicht nur während meines Studiums, sondern in allen Lebenslagen. Danke, dass Ihr mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht und mir immer den Rücken freigehalten habt; dass Ihr an mich geglaubt und mich auf diesem Weg angefeuert habt; dass Ihr mein Licht seid, wenn es in mir dunkel ist; dass Ihr immer zu mir haltet und ich Euch blind vertrauen kann; dass ich dank Euch niemals allein bin. DANKE für all' das und so viel mehr! Ich liebe Euch!

9 Tabellarischer Lebenslauf

Sina Steffi Sailer, M.A.

■ Persönliche Daten

Geburtsdatum/-ort: 02. Dezember 1994 in Gelnhausen

■ Schullaufbahn

2011 - 2014: Grimmelshausen-Gymnasium in Gelnhausen
• 06/2014: Allgemeine Hochschulreife

2005 - 2011: Friedrich-August-Genth-Schule in Wächtersbach
(gymnasialer Zweig)

2001 - 2005: Grundschule am Hasenwäldchen in Birstein

■ Berufliche Tätigkeit und akademische Laufbahn

seit 01/2026: Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerzmedizin der Universitätsklinik Frankfurt am Main

10/2022-08/2025: Weiterbildungsstudentin im Masterstudiengang „Medizinethik“ an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
• 08/2025: Abschluss Master of Arts Medizinethik

2025: Zertifizierung zur "Ethikberaterin im Gesundheitswesen" (Zertifikat K1 nach AEM)

04/2019-11/2025: Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
• 2025: Preisträgerin des Studentenpreises der Deutschen Balintgesellschaft 2025
• 11/2024 - 10/2025: Praktisches Jahr (Innere Medizin, Chirurgie, Allgemeinmedizin)
• 11/2025: 3. Staatsexamen

11/2018-03/2019: Tätigkeit als Operationstechnische Assistentin in den Main-Kinzig-Kliniken in Gelnhausen

11/2015-10/2018: Ausbildung zur Operationstechnischen Assistentin am Klinikum der Stadt Hanau
• 10/2018: Examen

12/2014-10/2015: Praktika und Aushilfstätigkeit in der Pflege in den Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen