

Stress und schizophreses Prodrom

**Assoziation endokriner und psychologischer Stressaspekte
und ihre Beziehung zum Krankheitsgeschehen
bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Dana Beck

aus Köln

Bonn 2014

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Rainer Banse
(Vorsitzender)

Prof. Dr. Michael Wagner
(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Ulrich Ettinger
(zweiter Gutachter)

Prof. Dr. Dr. René Hurlemann
(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2014

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben. Allen voran gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten sowie den Kontrollpersonen, ohne die eine solche Arbeit unmöglich gewesen wäre. Zudem danke ich Herrn Prof. Michael Wagner für die Förderung meiner wissenschaftlichen und anwendungsbezogenen Interessen. Als mein Doktorvater unterstützte er mich darin, mich sowohl der Dissertation als auch der psychotherapeutischen Praxis widmen zu können. Darüber hinaus danke ich auch allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Neuropsychologie“ für das positive und fachlich anregende Arbeitsklima.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Prof. Rainer Banse, der sich kurzfristig bereit erklärte, den Prüfungsvorsitz zu übernehmen sowie bei Herrn Prof. Ulrich Ettinger für die Zweitgutachterschaft. Herrn Prof. René Hurlemann möchte ich nicht nur für seine Bereitschaft danken, als viertes Mitglied der mündlichen Prüfung beizusitzen, sondern ebenfalls für die bereichernde Zusammenarbeit während meiner Tätigkeit im *Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko (ZeBB)* und in der PREVENT-Studie.

Darüber hinaus gilt mein Dank Vera Guttenthaler, die sich im molekulargenetischen Labor der Universität Bonn mit viel Sorgfalt um die Lagerung und Vorbereitung der Speichelproben kümmerte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Jan für seine moralische Unterstützung, seine Gelassenheit und seinen Zuspruch in Zeiten, in denen ich mich selbst mit dem Gegenstand meiner Arbeit konfrontiert sah. Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir immer wieder durch ihre vielfältige Unterstützung den Rücken frei hielten und mir Studium und Weiterbildung ermöglichten. Dank gilt auch meinem Bruder und meiner Schwiegerfamilie für das Interesse an meiner wissenschaftlichen Arbeit. Meinen Freunden danke ich für ihr Verständnis für mein zwischenzeitliches „Abtauchen“ in Daten, Artikeln und Büchern.

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand im Rahmen einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unter KL 970/7-1 geförderten Studie (PREVENT) zur *Sekundärprävention von Psychosen*. Der Antragsteller der Studie ist Prof. J. Klosterkötter. Die Doktorandin, Dana Beck, war in der Zeit vom 01.01.2008 bis 30.09.2010 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Studie und hauptverantwortlich für die Erhebung der psychopathologischen Daten der Hauptstudie für das Bonner Forschungszentrum sowie (auch über den Zeitraum des Anstellungsverhältnisses hinaus) für die Erhebung der in die vorliegende Arbeit eingeflossenen stressbezogenen Daten des Bonner Amendments.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	21
1. Einleitung	23
2. Was ist Stress?	28
2.1 Der Stressbegriff – Ein historischer Überblick.....	28
2.2 Dimensionale Stress-Definition.....	30
2.2.1 Akuter versus chronischer Stress.....	30
2.2.2 Major Life Events versus daily Hassles.....	31
2.2.3 Subjektiv versus objektiv.....	32
2.3 Physiologische und anatomische Grundlagen der Stressreaktion	33
2.3.1 Sympathikus-Nebennierenmark-Achse.....	33
2.3.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.....	35
2.3.2.1 (Speichel-)Cortisol.....	38
2.3.2.2 Cortisolaufwachreaktion.....	39
2.3.2.3 Konfundierende Faktoren der endokrinen Stressreaktion.....	41
2.3.2.4 Cortisoldysregulation als Korrelat somatischer und psychischer Erkrankungen.....	44
2.4 Assoziation verschiedener Stressaspekte.....	45
2.4.1 Assoziation der HHNA-Aktivität mit Alltagsstressbelastung, kritischen Lebensereignissen und Coping.....	45
2.4.2 Assoziation von Alltagsstressbelastung, kritischen Lebensereignissen und Coping.....	49
3. Schizophrenie	53
3.1 Psychose und schizophrene Störungen – Begriffsbestimmung.....	53
3.2 Diagnostik der Schizophrenie.....	55
3.2.1 Diagnostik der Schizophrenie und der schizotypen Störung nach ICD-10.....	56
3.2.2 Diagnostik der Schizophrenie und der schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV sowie relevante Änderungen im DSM-V.....	58
3.3 Epidemiologie und Verlauf schizophrener Störungen.....	61
3.4 Ätiologische Gesichtspunkte schizophrener Störungen – das „Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs- modell“ (VSB-Modell).....	64
3.5 Sekundärprävention von schizophrenen Störungen – Grundgedanke und Voraussetzungen (Ultra- High-Risk-Kriterien).....	67
3.6 Das initiale Prodrom einer Psychose.....	68
3.7 Psychosenahes und psychosefernes Prodrom.....	71
3.8 Operationalisierung des individuellen Psychoserisikos.....	73
3.9 Erhöhtes Psychoserisiko – eine eigene diagnostische Kategorie?.....	74

4. Stress und Psychose.....	78
4.1 Schizophrenie und stressassoziierte physiologische Prozesse.....	79
4.1.1 HHNA-Aktivität als biologischer Marker der Schizophrenie?.....	79
4.1.1.1 Abnormitäten der HHNA-Aktivität und beteiligter Hirnregionen bei Schizophrenen.....	80
4.1.1.2 Abnormitäten HHNA-assoziiierter Hirnregionen bei Patienten mit erhöhtem Psychose- risiko.....	83
4.1.1.2.1 Abnormitäten der HHNA-Aktivität bei genetischem Psychoserisiko.....	84
4.1.1.2.2 Abnormitäten der HHNA-Aktivität bei klinischem Psychoserisiko.....	85
4.1.1.2.3 Implikationen der inkonsistenten Befundlage zu etwaigen Veränderungen der Cortisolregu- lation im Prodromalstadium einer Psychose.....	86
4.1.1.3 Schizophrene Symptomatik und Cortisolsekretion.....	87
4.1.1.4 Erhöhtes, subjektives Stresserleben bei Schizophrenen und UHR-Patienten.....	89
4.1.2 Neuronale Modelle eines Zusammenhangs von Stress und Dysregulation des Dopaminsystems bei Schizophrenen.....	89
4.1.2.1 Störung interaktiver Projektionssysteme als potentielle Ursache eines Zusammenhangs von Stress und Schizophrenie (nach Grace, 2010).....	90
4.1.2.2 Das neurale Diathese-Stress-Modell nach Walker und Diforio (1997).....	91
4.1.3 Genetische Gesichtspunkte der subkortikalen Dopaminausschüttung und Stresssensitivität bei Schizophrenen.....	93
4.2 Schizophrenie und psychologische Stressaspekte.....	94
4.2.1 Schizophrenie und critical Life Events.....	96
4.2.1.1 Schizophrenie und dissoziative Symptome.....	100
4.2.1.2 Schizophrenie, vorausgegangene Traumatisierung und HHNA-Aktivität.....	102
4.2.2 Schizophrenie und daily Hassles.....	103
4.2.2.1 Sensitization – A Pathway to Psychosis?.....	107
4.2.2.2 Kognitiver und affektiver Pfad in eine Psychose.....	110
4.2.3 Schizophrenie und Stressverarbeitung.....	112
5. Herleitung der Fragestellung.....	115
6. Hypothesen.....	122
6.1 Hypothese zu Kovariaten der Cortisolsekretion.....	122
6.2 Hypothesen zu Kontrollgruppenvergleichen.....	123
6.3 Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patien- ten mit erhöhtem Psychoserisiko.....	126
6.4 Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen Stressaspekten und Psychopathologie.....	131
6.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und individuellem Psychoserisiko in der Patienten- stichprobe.....	131

6.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik in der Patientenstichprobe.....	134
7. Methodik.....	137
7.1 Die PREVENT-Studie.....	137
7.2 Das Bonner Amendment – „Genotyping and Stress Hormones“.....	138
7.3 Die Stichprobe (vor Datenaufbereitung)	140
7.3.1 Die Gesamtstichprobe.....	140
7.3.2 Patientenstichprobe.....	141
7.3.3 Kontrollstichprobe.....	144
7.4 Untersuchungsablauf.....	144
7.4.1 Ablauf der Hauptstudie.....	145
7.4.2 Zeitlicher Ablauf des Bonner Amendments.....	146
7.5 Die Daten.....	148
7.6 Erhebungsinstrumente.....	149
7.6.1 Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie	149
7.6.1.1 Schizophrenia Proneness Instrument – Adult Version (SPI-A).....	150
7.6.1.2 Structured Interview of Prodromal Syndroms (SIPS) und die Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).....	151
7.6.1.3 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	152
7.6.1.4 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Asberg (MADRS).....	153
7.6.1.5 Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS).....	154
7.6.2 Verfahren zur Erfassung von Stressaspekten.....	155
7.6.2.1 Speichelcortisolmessung	155
7.6.2.1.1 Area Under the Curve (AUCG/AUC1).....	156
7.6.2.1.2 Mean Increase (MnInc).....	157
7.6.2.2 Alltagsbelastungsfragebogen (ABF).....	158
7.6.2.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).....	159
7.6.2.4 Stressverarbeitungsfragebogen (SVF120).....	159
7.7 Datenaufbereitung.....	160
7.7.1 Grundlagen der Speichelcortisol datenaufbereitung.....	161
7.7.2 Aufbereitung der Speichelcortisol daten in der vorliegenden Untersuchung.....	163
7.7.2.1 Speichelcortisol datenaufbereitung – Compliance-Analyse.....	163
7.7.2.2 Speichelcortisol datenaufbereitung – Ausreißer-Analyse.....	164
7.7.2.3 Speichelcortisol datenaufbereitung – Reliabilitätsprüfung.....	166
7.7.2.4 Die bereinigte Stichprobe.....	167
7.8 Statistische Analyseverfahren.....	168

8. Ergebnisse.....	172
8.1 Kovariaten der Cortisolsekretion.....	172
8.2 Kontrollgruppenvergleiche	176
8.2.1 Die Cortisolaufwachreaktion (CAR).....	176
8.2.2 Cortisolsekretion (0min/Baselinecortisol, 30min und 60min nach Erwachen sowie AUCG, AUC1 und MnInc).....	178
8.2.3 Subjektive Alltagsstressbelastung.....	179
8.2.4 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	180
8.2.5 Habituelle Stressverarbeitung.....	182
8.3 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.....	185
8.3.1 Cortisolsekretion und subjektive Alltagsstressbelastung.....	185
8.3.2 Cortisolsekretion und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	187
8.3.2.1 Patientenstichprobe.....	187
8.3.2.2 Kontrollstichprobe.....	189
8.3.2.3 Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten bzw. Kontrollprobanden.....	191
8.3.2.4 Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen Patienten und Kontrollprobanden unter Berücksichtigung von Traumatisierung.....	192
8.3.3 Cortisolsekretion und habituelle Stressverarbeitung.....	194
8.3.3.1 Patientenstichprobe.....	195
8.3.3.2 Kontrollstichprobe.....	196
8.3.3.3 Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion unter Berücksichtigung der habituelle Stressverarbeitung.....	197
8.3.4 Subjektive Alltagsstressbelastung und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	198
8.3.4.1 Patientenstichprobe.....	199
8.3.4.2 Kontrollstichprobe.....	199
8.3.4.3 Unterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Personen.....	200
8.3.5 Subjektive Alltagsstressbelastung und habituelle Stressverarbeitung.....	201
8.3.5.1 Patientenstichprobe.....	202
8.3.5.2 Kontrollstichprobe.....	202
8.3.5.3 Gruppenunterschiede in der habituellen Stressverarbeitung unter Berücksichtigung der subjektiven Alltagsstressbelastung.....	203
8.3.5.4 Gruppenunterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung unter Berücksichtigung der habituellen Stressverarbeitung.....	204
8.3.6 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und habituelle Stressverarbeitung.....	205
8.3.6.1 Patientenstichprobe.....	205

8.3.6.2 Kontrollstichprobe.....	207
8.3.6.3 Unterschiede in der habituellen Stressverarbeitung zwischen traumatisierten und nicht traumatisierten Personen.....	211
8.4 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychopathologie.....	212
8.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko.....	213
8.4.1.1 Cortisolsekretion und Psychoserisiko.....	213
8.4.1.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Psychoserisiko.....	214
8.4.1.3 Traumatische Erfahrungen in der Kindheit bzw. Jugend und Psychoserisiko.....	216
8.4.1.4 Habituelle Stressverarbeitung und Psychoserisiko.....	217
8.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik.....	218
8.4.2.1 Cortisolsekretion und Prodromalsymptomatik.....	219
8.4.2.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik.....	222
8.4.2.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Prodromal symptomatik.....	225
8.4.2.4 Habituelle Stressverarbeitung und Prodromalsymptomatik.....	228
9. Diskussion und Ausblick.....	231
9.1 Kovariaten der Cortisolsekretion.....	231
9.2 Kontrollgruppenvergleiche.....	236
9.2.1 Die Cortisolaufwachreaktion (CAR) im Vergleich.....	236
9.2.2 Cortisolsekretion (0min/Baselinecortisol, 30min und 60min nach Erwachen sowie AUCG, AUC1 und MnInc).....	239
9.2.3 Subjektive Alltagsstressbelastung.....	244
9.2.4 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	244
9.2.5 Habituelle Stressverarbeitung.....	245
9.2.6 Zusammenfassung – Gruppenunterschiede in den Stressaspekten.....	247
9.3 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoerisiko.....	249
9.3.1 Cortisolsekretion und subjektive Alltagsstressbelastung	252
9.3.2 Cortisolsekretion und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	254
9.3.3 Cortisolsekretion und habituelle Stressverarbeitung.....	257
9.3.4 Subjektive Alltagsstressbelastung und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend.....	263
9.3.5 Subjektive Alltagsstressbelastung und habituelle Stressverarbeitung.....	265
9.3.6 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und habituelle Stressverarbeitung.....	267
9.3.7 Zusammenfassung – Zusammenhänge der verschiedenen Stressaspekte.....	272
9.4 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychopathologie bei Patienten mit erhöhtem Psy- choserisiko.....	274
9.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoerisiko.....	274

9.4.1.1 Cortisolsekretion und Psychoserisiko.....	275
9.4.1.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Psychoserisiko.....	277
9.4.1.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Psychoserisiko.....	278
9.4.1.4 Habituelle Stressverarbeitung und Psychoserisiko.....	279
9.4.1.5 Zusammenfassung – Stressaspekte und Psychoserisiko.....	280
9.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik.....	282
9.4.2.1 Cortisolsekretion und Prodromalsymptomatik.....	283
9.4.2.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik.....	285
9.4.2.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Prodromalsymptomatik.....	285
9.4.2.4 Habituelle Stressverarbeitung und Prodromalsymptomatik.....	289
9.4.2.5 Zusammenfassung – Stressaspekte und Prodromalsymptomatik.....	293
10. Zusammenfassung, Grenzen der Arbeit und Ausblick.....	295
10.1 Zusammenfassung.....	295
10.2 Grenzen der Arbeit und Ausblick.....	301
Literaturverzeichnis.....	305
Anhang.....	352

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	SNA (modifiziert in Anlehnung an Rensing et al. (2006, S. 130).....	35
Abbildung 2:	HHNA (modifiziert in Anlehnung an Jacobson & Sapolsky, 1991; Boonstra, 2004).....	38
Abbildung 3:	Frühverlauf schizophrener Störungen (modifiziert in Anlehnung an Häfner, Maurer, Löffler, Bustamante, an der Heiden, Riecher-Rössler et al., 1995b, S. 53).....	63
Abbildung 4:	Das VSB-Modell der Schizophrenie nach Nuechterlein (1987) (modifiziert nach Schultze-Lutter, 2001, S. 7).....	65
Abbildung 5:	Kognitiver und affektiver Pfad in eine Psychose (modifiziert in Anlehnung an Myin-Germeys und van Os, 2007, S. 419).....	112
Abbildung 6:	Zielbereiche von SPI-A, SOPS und PANSS in Abhängigkeit vom Modellverlauf des frühen Krankheitsverlaufs einer psychotischen Erstmanifestation (modifiziert in Anlehnung an Klosterkötter, Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2003).....	153
Abbildung 7:	Mittlere Cortisolwerte der drei Messzeitpunkte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und Kontrollprobanden.....	178
Abbildung 8:	Zusammenhänge zwischen verschiedenen Stressaspekten bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen.....	251
Abbildung 9:	Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko.....	275
Abbildung 10:	Zusammenhang von Stressaspekten und Prodromalsymptomatik.....	283

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10.....	57
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der schizotypen Störung nach ICD-10.....	58
Tabelle 3:	Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV.....	60
Tabelle 4:	Diagnostische Kriterien der schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV.....	61
Tabelle 5:	BSABS-Einzelitems des Clusters COGDIS nach Schultze-Lutter (2001).....	73
Tabelle 6:	Proposed Criteria of the Attenuated Psychosis Syndrome nach DSM-V (S. 783-786, APA, 2013).....	77
Tabelle 7:	Kriterium A der Major Dissoziativen Störung – Ein durchgängiges Muster allgemeinen dissoziativen Funktionierens (modifiziert und übersetzt nach Dell, 2001, S. 23).....	102
Tabelle 8:	Alter, Geschlecht, Schulabschluss und Rauchstatus in den Stichproben.....	140
Tabelle 9:	Verteilung der Patienten über die teilnehmenden Studienzentren.....	141
Tabelle 10:	Ein- und Ausschlusskriterien der PREVENT-Studie.....	141/142
Tabelle 11:	Zuordnung der Patienten zu vier verschiedenen Einschlussgruppen.....	143
Tabelle 12:	Unterteilung der Patienten (N = 47) in die vier Risikoklassen nach Ruhrmann et al. (2010).....	144
Tabelle 13:	Datenmaterial der beiden Stichproben.....	149
Tabelle 14:	Mittelwert (M), Standardabweichungen (SD) sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) der sechs Speichelcortisolmesswerte.....	165
Tabelle 15:	Reliabilitäten der drei Messwerte von Tag 1 und Tag 2.....	166
Tabelle 16:	AUC _G , AUC ₁ und MnInc von Tag 1 und Tag 2 sowie ihre Reliabilitäten.....	166
Tabelle 17:	Über die beiden Erhebungstage gemittelte Cortisolmesswerte.....	167
Tabelle 18:	AUC _G , AUC ₁ , MnInc und mittlere Cortisolsekretion.....	167
Tabelle 19:	Alter, Geschlecht, Schulabschluss und Rauchstatus in den bereinigten Stichproben.....	168
Tabelle 20:	Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und potentiellen Kovariaten (Gesamtstichprobe).....	173
Tabelle 21:	Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und und potentiellen Kovariaten (Patientenstichprobe, N = 46).....	174
Tabelle 22:	Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und potentiellen Kovariaten (Kontrollstichprobe, N = 47).....	176
Tabelle 23:	Prozentuale Cortisolanstiege innerhalb von 30min bzw. 60min nach dem Erwachen.....	176

Tabelle 24:	Kontrollgruppenunterschiede in den über beide Erhebungstage gemittelten Messwerten.....	178
Tabelle 25:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich AUC_G , AUC_1 und $MnInc$	179
Tabelle 26:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich Häufigkeit von Alltagsstressoren sowie der subjektiven Belastung durch Alltagsstress.....	180
Tabelle 27:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Formen von Traumatisierungen.....	181
Tabelle 28:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung.....	182
Tabelle 29:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung....	183
Tabelle 30:	Übersicht – Gruppenunterschiede in der habituellen Anwendung verschiedener Stressverarbeitungsstrategien.....	184
Tabelle 31:	Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Cortisolsekretion.....	186
Tabelle 32:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Cortisolsekretion bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung.....	187
Tabelle 33:	Zusammenhänge zwischen Traumaausprägung und Cortisolsekretion (Patientenstichprobe).....	189
Tabelle 34:	Zusammenhänge zwischen Traumaausprägung und Cortisolsekretion (Kontrollstichprobe).....	190
Tabelle 35:	Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Patienten.....	192
Tabelle 36:	Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden.....	192
Tabelle 37:	Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen nicht moderat bis schwer traumatisierten Patienten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden.....	193
Tabelle 38:	Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen nicht leicht bis moderat traumatisierten Patienten und nicht leicht bis moderat traumatisierten Kontrollprobanden.....	193
Tabelle 39:	Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien und der Cortisolsekretion.....	194
Tabelle 40:	Übersicht – Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe).....	196
Tabelle 41:	Übersicht – Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe)....	197

Tabelle 42:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Cortisolsekretion unter Einbezug von habituellem Coping als Kovariate.....	198
Tabelle 43:	Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung im Kindes- und Jugendalter (Patientenstichprobe, N = 34).....	199
Tabelle 44:	Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung im Kindes- und Jugendalter (Kontrollstichprobe, N = 47).....	200
Tabelle 45:	Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe).....	202
Tabelle 46:	Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe, N = 47).....	204
Tabelle 47:	Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung (N = 40).....	204
Tabelle 48:	Übersicht – Gruppenunterschiede hinsichtlich der habituellen Verwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung.....	205
Tabelle 49:	Zusammenhänge zwischen der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung (Patientenstichprobe).....	206
Tabelle 50:	Übersicht – Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Patientenstichprobe).....	207
Tabelle 51:	Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe).....	208
Tabelle 52:	Übersicht – Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe).....	210
Tabelle 53:	Übersicht – Unterschiede zwischen traumatisierten und nicht-traumatisierten Personen hinsichtlich der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien in beiden Stichproben.....	212
Tabelle 54:	Zusammenhang zwischen dem individuellen Psychoserisiko und der Cortisolsekretion innerhalb der Patientenstichprobe.....	214
Tabelle 55:	Gruppenvergleich zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Psychoserisiko hinsichtlich der vier Cortisolparameter.....	214
Tabelle 56:	Vergleich der vier Psychoserisikogruppen hinsichtlich der subjektiven Alltagsstressbelastung.....	215

Tabelle 57:	Zusammenhänge zwischen der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung und dem Psychoserisikoscore nach Ruhrmann et al. (2010) innerhalb der Patientenstichprobe (N = 33).....	216
Tabelle 58:	Vergleich der drei Psychoserisikoklassen hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung innerhalb der Patientenstichprobe.....	217
Tabelle 59:	Zusammenhänge zwischen Prodromalsymptomatik und Cortisolsekretion...	220
Tabelle 60:	Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und Cortisolsekretion.....	222
Tabelle 61:	Zusammenhänge zwischen Prodromalsymptomatik und subjektiver Alltagsstressbelastung.....	223
Tabelle 62:	Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und subjektiver Alltagsstressbelastung.....	224
Tabelle 63:	Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und Stressreagibilität.....	225
Tabelle 64:	Zusammenhänge zwischen dissoziativer und Positivsymptomatik und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung.....	225
Tabelle 65:	Übersicht – Unterschiede in der Prodromalsymptomatik zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.....	228
Tabelle 66:	Zusammenhang zwischen Prodromalsymptomatik und der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien.....	229

Anhang

- Anhang 1: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien
- Anhang 2: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der vier Cortisolparameter bei leicht bis moderat traumatisierten und nicht leicht bis moderat traumatisierten Patienten
- Anhang 3: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der vier Cortisolparameter zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden
- Anhang 4: Zusammenhänge zwischen habitueller Stressverarbeitung und Cortisolsekretion (Patientenstichprobe)
- Anhang 5: Zusammenhänge zwischen habitueller Stressverarbeitung und Cortisolsekretion (Kontrollstichprobe)
- Anhang 6: Vergleich von traumatisierten Patienten mit nichttraumatisierten Patienten hinsichtlich subjektiver Alltagsbelastung
- Anhang 7: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich subjektiver Alltagsbelastung
- Anhang 8: Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe)
- Anhang 9: Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe)
- Anhang 10: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung ($N_1 = 20$, $N_2 = 20$)
- Anhang 11: Zusammenhänge zwischen einzelnen Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Patientenstichprobe)
- Anhang 12: Zusammenhänge zwischen einzelnen Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe)
- Anhang 13: Vergleich von traumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-positiv)
- Anhang 14: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-positiv)
- Anhang 15: Vergleich von traumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-negativ)

- Anhang 16: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich einer habituell negativen Stressverarbeitung (SVF-negativ)
- Anhang 17: Zusammenhänge zwischen dem Psychoserisikoscore und der Anwendung habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien
- Anhang 18: Zusammenhänge zwischen sonstiger Prodromalsymptomatik und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung
- Anhang 19: Vergleich von traumatisierten Patienten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Hinblick auf einzelne Prodromalsymptome
- Anhang 20: Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung einzelner Stressverarbeitungsstrategien und einzelnen Prodromalsymptomen

Abkürzungsverzeichnis

ABF	Alltagsbelastungsfragebogen
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APA	American Psychiatric Association
APS	Attenuated Positive Symptoms
ARI	Aripiprazol
ARMS	At-risk-mental-state
AUC	Area under the curve
AUC _G	Area under the curve with respect to ground
AUC ₁ /AURC	Area under the curve with respect to the first value/Area under the response curve
BCSS	Brief Core Schema Scales
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BLIPS	Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
BSABS	Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen
CAR	Cortisolaufwachreaktion
CBT	Cognitive-behavioral therapy
CER	Cologne-Early-Recognition
CHR	Clinical high risk
CM	Clinical Management
COGDIS	Cognitive disorders
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPS	Criteria of Prodromal Syndromes
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DELFIA	Dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay
df (df _{err})	Degrees of freedom (degrees of freedom for the estimate of error)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DLT	Dorsolaterales Tegmentum
DNA	Deoxyribonucleic acid (deutsch: Desoxyribonukleinsäure)
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

DSI	Daily Stress Inventory
EDIE	Early Detection and Intervention Evaluation
EEG	Elektroenzephalographie
EIPS	Early initial prodromal state
EKG	Elektrokardiographie
ESRS	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
FEP	First-episode-of-psychosis
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GC	Glucocorticoide
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICC	Inclusion criteria checklist
ICD-10	International Klassifikation psychischer Störungen 10
IPSP	Inhibitorische postsynaptische Potentiale
LC	Locus coeruleus
L-Dopa	Levodopa
LIPS	Late initial prodromal state
KNS	Kompetenznetz Schizophrenie
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery Asperg Depression Rating Scale
Max	Maximum
MC	Mineralocorticoide
Met	Methionin
Min	Minimum
MnInc	Mean Increase
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSLQ-R	Modular System for Quality of Life
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (B)
NAPLS	North American Prodrome Longitudinal Study
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde

o. V.	ohne Verfasser
PACE	Personal Assessment and Crisis Evaluation
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PAR	Persons at risk of being prodromally symptomatic of psychosis
PL	Placebo
PRIME	Prevention through Risk Identification, Management and Education
PPT	Pedunculopontines Tegmentum
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PVN	Paraventriculärer Nucleus
RAP	Recognition and Prevention Program
SD	Standardabweichung (englisch: standard deviation)
SAS II	Social Adjustment Scale II
SIPS/SOPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scale of Prodromal Symptoms
SKID-I/-II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNA	Sympathikus-Nebennierenmark-Achse
SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SPI-A	Schizophrenia Proneness Instrument – Adult Version
SSRS	Social Readjustment Rating Scale
STAI	State Trait Anxiety Inventory
SVF	Stressverarbeitungsfragebogen
TSI	Trauma Symptom Inventory
TSST	Trier-Social-Stress-Test
UHR	Ultra high risk
UKU	Side Effect Rating Scale
Val	Valin
VSB-Modell	Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungmodell
VT	Ventrales Tegmentum
WCQ	Ways of Coping Questionnaire
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization)
ZeBB	Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko

Abstract

Einleitung. Stress gilt als ein zentraler ätiologischer Faktor zahlreicher somatischer und psychischer Erkrankungen. Seine Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf psychotischer Störungen wird seit Jahrzehnten intensiv untersucht. Während für bereits an einer Schizophrenie erkrankte Personen Auffälligkeiten in verschiedenen Stressaspekten nachhaltig belegt sind, ist bisher nur wenig über die Rolle des Stressgeschehens im Frühverlauf dieser Erkrankung bekannt. Insbesondere hinsichtlich etwaiger Veränderungen endokriner Stressprozesse im Prodromalstadium einer Psychose ist die Befundlage rar und inkonsistent.

Methode. Als Teil eines Amendments einer multizentrischen Studie zur Sekundärprävention von psychotischen Störungen (PREVENT-Studie) liefert die vorliegende Untersuchung, einen Beitrag zur Erhellung des komplexen Stressgeschehens im prodromalen Verlauf einer Psychose. Grundlage bildete eine Stichprobe von 49 Patienten mit einem klinisch bzw. klinisch-familiär erhöhten Psychoserisiko und 51 psychisch gesunden Kontrollpersonen, die hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht waren. Zur Erfassung der HHNA-Aktivität entnahmen die Studienteilnehmer jeweils drei Speichelproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach dem morgendlichen Erwachen. Nach einer auf bisherigen Reliabilitäts- und Compliance-Untersuchungen basierenden kriteriengeleiteten Aufbereitung der Cortisol Daten wurden als Cortisolparameter das Baselinecortisol (1. Wert nach dem Erwachen), die *Area Under the Curve* (AUC) mit Bezug zu *Null* (AUC_G) und mit Bezug zum *ersten Messwert* (AUC_1) sowie der *Mean Increase* für weitere Analysen bestimmt. Weiterhin bearbeiteten Patienten und Kontrollprobanden den *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), den *Alltagsbelastungsfragebogen* (ABF) sowie den *Stressverarbeitungsfragebogen* (SVF). Psychopathologische Daten wurden im Rahmen der Hauptstudie mithilfe des *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version* (SPI-A), des *Structured Interview for Prodromal Syndromes* (SIPS), der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) sowie der *Montgomery Asperg Depression Rating Scale* (MADRS) erhoben. Neben Analysen zu Gruppenunterschieden hinsichtlich vier wesentlicher Stressaspekte (morgendliche Cortisolsekretion, subjektive Belastung durch Alltagsstress, frühe Traumatisierung, habituelles Coping) erfolgten Untersuchungen zu Assoziationen der verschiedenen Stressvariablen innerhalb beider Stichproben sowie zu Assoziationen von Psychopathologie (in Form von Prodromalsymptomatik und quantitativem Psychoserisiko) und Stressaspekten bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.

Ergebnisse. Kontrollgruppenvergleiche belegten für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Kontrollpersonen eine häufigere und ausgeprägtere Traumatisierung in Kindheit und Jugend sowie ein habituell ungünstigeres Coping. Zudem waren Patienten subjektiv stärker durch Alltagsstress belastet. Keine Gruppenunterschiede konnten hingegen in der basalen Cortisolsekretion und in der durch das morgendliche Erwachen stimulierten Cortisolreaktion aufgedeckt werden. Jedoch zeigte sich in der Patientenstichprobe eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung des Psychoserisikos und der AUC_G (bzw. auf Trendniveau auch AUC_1). Auffällig waren in der Patientenstichprobe zudem die oftmals ausbleibenden Assoziationen von Stressaspekten sowie deren (vereinzelt) gegenüber gesunden Personen abweichende Verknüpfung. Eine Ausnahme bildeten die negativen Assoziationen von adaptivem Coping und subjektiver Alltagsstressbelastung sowie von früher Traumatisierung und morgendlichem Cortisolanstieg. Letztere wurden bis dato nur für schizophrene Patienten nachgewiesen und legen neben krankheitsassoziierten Prozessen einen Einfluss weiter zurückliegender Faktoren auf die HHNA-Aktivität nahe. Die fehlenden und abweichenden Assoziationen zwischen Stressaspekten bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko gewinnen nicht zuletzt vor dem Hintergrund einer stattdessen funktionalen wechselseitigen Verknüpfung bei gesunden Personen eine gewisse Brisanz.

Schlussfolgerung. Zusammenfassend lässt sich ein bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko verändertes Stressgeschehen feststellen. Über etwaige Abweichungen in einzelnen Stressaspekten hinaus scheint die Prodromalphase einer Psychose in erster Linie durch eine Fragmentierung des Stressgeschehens bzw. eine maladaptive Verknüpfung psychophysiologischer Stressaspekte gekennzeichnet zu sein.

„Stress ist [...] unser ständiger Begleiter, solange wir leben. Er sitzt mit uns zu Tisch, er geht mit uns schlafen, er ist dabei, wenn leidenschaftliche Küsse getauscht werden. Manchmal geht uns seine Anhänglichkeit ein wenig auf die Nerven; dennoch verdanken wir ihm jeden persönlichen Fortschritt und erreichen durch ihn immer höhere Stufen geistiger und körperlicher Weiterentwicklung.“

(Hans Selye, 1977)

1. Einleitung

Stress ist „die Würze unseres Lebens“ – so lautet eine prägnante Formulierung von Hans Selye (1977), dem Begründer der biologischen Stresstheorie. Diese Auffassung steht im Widerspruch zu dem inzwischen im Volksmund inflationär verwendeten Stressbegriff und mag vor dem Hintergrund der Bedeutung des Wortes im alltäglichen Sprachgebrauch fast schon provokant erscheinen: Ob mit der Stressforschung vertraut, ob Wissenschaftler oder Laie, der Begriff „Stress“ ist, sofern wir ihn in unserem Alltag verwenden, meist negativ besetzt. Dabei bringen wir mit ihm nicht nur unsere seelische und körperliche Befindlichkeit in einer Belastungssituation zum Ausdruck, sondern ziehen ihn ebenfalls zur Charakterisierung der jeweiligen Situation als belastend heran.

1936 entdeckte Selye im Tierversuch erstmals ein neuartiges, *allgemeines Anpassungssyndrom* als Reaktion auf schädliche Einflüsse (z. B. Kälte, Operationen, Anstrengung, Adrenalin) und fasste jene physikalischen, chemischen und emotionalen Stimuli, die in der Lage sind, eine derartige *generelle Alarmreaktion* im Organismus hervorzurufen, unter dem Begriff „Stress“ zusammen. Mit Blick auf sein Lebenswerk stellte Selye später fest, mit diesem Ausdruck „allen Sprachen ein neues Wort“ geschenkt zu haben (o. V., Der Spiegel, 43. Ausgabe 1982, S. 292). Dessen heutzutage allgegenwärtiger Gebrauch erweckt auf den ersten Blick den Anschein, als sei allseits bekannt, welche Bedeutung sich dahinter verbirgt. Jedoch ist Stress vor dem Hintergrund seiner vielfältigen Anwendungsbereiche äußerst facettenreich und nach wie vor in seiner umfassenden Bedeutung nicht abschließend erfasst (vgl. Kaspers,

2001). Dies gilt nicht nur für den Alltagssprachgebrauch, sondern ebenfalls für den Bereich der Stressforschung: Zum einen besteht eine beachtliche intra- und interindividuelle Variabilität im subjektiven Stresserleben (ebd.), zum anderen gibt es eine regelrechte Vielfalt von Erhebungsmethoden, die den Vergleich zwischen verschiedenen Studien erschwert (Norman & Malla, 1993; Phillips, Francey, Edwards & McMurray, 2007). Nach wie vor scheint somit der Ausspruch von Selye (1973) treffend: „Everybody knows what stress is and nobody knows what it is.“

Versuche, das vage Konstrukt „Stress“ zu definieren, gibt es zahlreiche, wobei sich diese je nach Fokus oder theoretischer Ausrichtung (z. B. kognitiv versus psychophysiologisch) unterscheiden (z. B. Cannon, 1914, 1975; Selye, 1983; Lazarus, 1991; Day & Pariante, 2012). Für eine Begriffsbestimmung wird daher oftmals auf verschiedene Dimensionen von Stress zurückgegriffen, wie „objektiv versus subjektiv“ oder „akut versus chronisch“ (vgl. Kaspers, 2001). Eine allgemein akzeptierte und allumfassende Definition des Stressbegriffs erscheint hingegen bis heute nahezu unmöglich (ebd.).

Wenngleich Selye bereits 1974 mit den von ihm eingeführten Begriffen *Eustress* und *Distress* hervorhob, Stress könne auch positiv konnotiert sein, stießen seine Negativauswirkungen bisher auf größeres Interesse. Maßgeblich war in diesem Kontext insbesondere ein Umdenken in der ätiologischen Forschung. So wurden biomedizinische Modelle, die ausschließlich Veränderungen von physischen und strukturellen Elementen – wie Zellen, Gewebe und Organen – als Ursache für Erkrankungen annehmen, zunehmend als deterministisch und reduktionistisch betrachtet (Weiner & Mayer, 1990). Stattdessen fanden vermehrt Erklärungsmodelle Berücksichtigung, die auf Stress als eine zentrale Einflussgröße rekurren, wie das sogenannte *Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell* (VSB-Modell) von Nuechterlein (1987).

Ungeachtet der teils strittigen und vagen Definitionen von Stress herrscht mittlerweile Konsens darüber, Stress bzw. seinen verschiedenen Facetten eine essentielle Bedeutung für die seelische und körperliche Gesundheit eines Individuums beizumessen. Es lässt sich heute eine Vielzahl von organischen (z. B. Karzinomerkrankungen, koronare Herzerkrankungen), psychiatrischen (z. B. Depression, Schizophrenie) und psychosomatischen Erkrankungen (z. B. Asthma, Psoriasis, Colon irritabile) benennen, deren Entstehung und Verlauf inzwischen vor dem Hintergrund von Stress untersucht wurde. Um jedoch den Einfluss von Stress auf einzelne Krankheitsverläufe ausmachen zu können, werden in der Regel bestimmte Stressoren

(z. B. kritische Lebensereignisse oder Alltagsstress), körperliche Stresskorrelate (wie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsen-Aktivität, kurz HHNA-Aktivität) oder der Umgang mit Stress (z. B. adaptiv oder maladaptiv) herangezogen.

Hauptvermittler der endokrinen Stressreaktion im Rahmen der HHNA-Aktivität ist der biochemische Botenstoff „Cortisol“ (Corcoran, Gallitano, Leitman & Malaspina, 2001). Diesem „Stresshormon“, das Kirschbaum (2001, S. 155) anschaulich als „Bindeglied zwischen Psyche und Soma“ beschreibt, wird aufgrund seiner augenscheinlichen Bedeutung für Krankheitsprozesse große Aufmerksamkeit zuteil. Dabei stellt sich für die Stressforschung die Frage, ob und inwiefern die durch Stress im Individuum hervorgerufenen, beobachtbaren physiologischen Veränderungen als sogenannte *Endophänotypen* – das heißt als zeitlich stabile und genetisch beeinflusste, neurobiologische Krankheitskorrelate (Zobel & Maier, 2004) – betrachtet werden können.

Ein Krankheitsbild, für das etwa Veränderungen in der Cortisolsekretion als *biologischer Marker* diskutiert werden, ist die Schizophrenie (Corcoran, Walker, Hout, Mittal, Tessner, Kestler et al., 2003; Corcoran, Smith, McLaughlin, Auther, Malaspina & Cornblatt, 2012). Hierbei handelt es sich mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1% um eine eher seltene Erkrankung, die mit weitreichenden Folgen für Betroffene, Angehörige und Gesellschaft einhergeht und gemäß der *Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen* (ICD, 10. Version) durch „grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte“ gekennzeichnet ist.

Für bereits an Schizophrenie erkrankte Personen konnte inzwischen beobachtet werden, dass die Entstehung und der Verlauf dieser Erkrankung, abgesehen von der HHNA-Aktivität, auch mit weiteren Stressaspekten assoziiert zu sein scheint, wie mit (kritischen) Lebensereignissen, alltäglichem Stress und maladaptivem Coping. Demgegenüber ist die Befundlage für Personen im *Prodromalstadium* einer Psychose bzw. für Personen *mit einem erhöhten Risiko, an einer Psychose zu erkranken*, eher rar und teils uneinheitlich.

Ziel dieser Arbeit ist es, die hinsichtlich ihrer Ätiologie bislang nicht ausreichend aufgeschlüsselten schizophrenen Störungen in der ihnen vorausgehenden prodromalen Phase näher zu beleuchten. Hierzu wird untersucht, welche Bedeutung Stress in Form der morgendlichen Cortisolsekretion, der subjektiven Alltagsstressbelastung, früher traumatischer Erfahrungen und der habituellen Stressverarbeitung für die Entstehung und den Verlauf des schizophrenen Prodroms hat. Der Querschnittsuntersuchung liegt eine Stichprobe von Personen mit einem

klinischen (*symptomatischen*) bzw. klinisch-familiären Psychoserisiko und eine gesunde Vergleichsstichprobe zugrunde, die jeweils im Rahmen eines Amendments einer groß angelegten, multizentrischen Studie zur Sekundärprävention von Schizophrenie in Deutschland (PREVENT-Studie, Bechdorf, Müller, Stützer, Wagner, Maier, Lautenschlager et al., 2011) erhoben wurden.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich wie folgt: Zu Beginn wird der theoretische Rahmen abgesteckt. Hierzu werden der Stressbegriff eingegrenzt (Kap. 2), das Störungsbild der Schizophrenie bzw. des schizophrenen Prodroms beschrieben (Kap. 3) und eine Übersicht über bisherige Forschungsbemühungen zur Bedeutung von Stress für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie bzw. die Frühphase der Störung gegeben (Kap. 4). Dabei beabsichtigt die Arbeit vor dem Hintergrund der teils beachtlichen Fülle von Studien keine erschöpfende Abhandlung dieser Themenbereiche, sondern vielmehr einen schwerpunktmäßigen Überblick.

An den theoretischen Teil schließen sich die Herleitung der Fragestellung (Kap. 5) sowie die Hypothesen (Kap. 6) an, die sich auf drei Fragenkomplexe beziehen:

- (1) Zunächst wird der Frage nachgegangen, ob und inwiefern sich Unterschiede in den vier Stressaspekten (HHNA-Aktivität, subjektive Alltagsstressbelastung, Belastung durch frühe traumatische Erfahrungen, habituelle Stressverarbeitung) zwischen Personen mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen im Kontrollgruppenvergleich nachweisen lassen. Ziel hierbei ist es, zu überprüfen, ob bereits in der Vorphase der Schizophrenie charakteristische Veränderungen im Stressgeschehen nachgewiesen werden können – wie sie insbesondere für bereits an Schizophrenie erkrankte Personen in bisherigen Studien gefunden wurden.
- (2) Daran knüpft die Frage nach etwaigen Assoziationen einzelner Stressaspekte an. Dabei gilt es, die Vereinbarkeit der Befunde mit bisherigen Annahmen bzw. ätiologischen Konzepten, wie dem Modell einer stressassoziierten *behavioural Sensitization* (Myin-Germeys, Krabbendam, Delespaul & van Os, 2003a, Myin-Germeys, Delespaul & van Os, 2005; Myin-Germeys & van Os, 2007), zu beleuchten. Zudem sollen potentielle Gruppenunterschiede hinsichtlich der gefundenen Zusammenhänge aufgedeckt werden.

- (3) Schließlich soll die Frage beantwortet werden, ob und inwiefern der Krankheitsverlauf in der Prodromalphase der Schizophrenie in Form von Symptomatik (als qualitativer Aspekt der Psychopathologie) und Psychosenähe (als quantitativer Aspekt der Psychopathologie) mit den vier Stressaspekten zusammenhängt.

Im Anschluss an die Ausführungen zur Methodik der Arbeit (Kap. 7) werden die Ergebnisse zu diesen drei Fragekomplexen dargelegt (Kap. 8) und vor dem Hintergrund der derzeitigen Befundlage diskutiert (Kap. 9). Die Arbeit findet mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse, einer Diskussion ihrer Grenzen und einem Ausblick auf weiterführende Forschungsfragen ihren Abschluss (Kap. 10).

2. Was ist Stress?

2.1 Der Stressbegriff – Ein historischer Überblick

Der Begriff „Stress“ ist dem lateinischen Wort „stringere“ (= anspannen) entlehnt. Während es sich bei Stress ursprünglich um einen englischsprachigen, physikalischen Terminus mit der Bedeutung einer pointierten Belastung, die eine positive oder negative Veränderung bewirkt, handelte, führte Walter B. Cannon 1914 als Erster ein psychophysiologisches Stresskonzept ein. In seiner Stresstheorie von 1932 beschrieb er, wie das Stammhirn, als stammesgeschichtlich ältester Teil des Gehirns, reflexartig auf alles überraschend Neue reagiert, indem durch schädliche Umwelteinflüsse – den Begriff „Stress“ gebrauchte er selbst noch nicht – Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet und der Sympathikus aktiviert wird (Cannon, 1975). Cannon nahm an, dass der Organismus bestrebt ist, ein physiologisches Gleichgewicht im Sinne einer *Homöostase* aufrechtzuerhalten, die sich je nach physiologischem Parameter (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck, Wasserhaushalt, Hormonkonzentration, Temperatur, PH-Wert usw.) an einem bestimmten Sollwert orientiert, den es durch Regulationsprozesse zu erhalten gilt (Cannon, 1929).

Das Wort „Stress“ wurde, wie einleitend beschrieben, hingegen erst ab Mitte der 1930er Jahre durch den österreichisch-kanadischen Mediziner Hans Selye in das Forschungsfeld eingeführt, der darunter eine unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung verstand (Selye, 1983). Selye zufolge ist der Stresszustand somit ein spezifisches Syndrom, das uncharakteristische Veränderungen innerhalb eines biologischen Systems unabhängig von der Qualität des Stressors umfasst. Während Cannon 1975 sich primär auf den Stressor (den Reiz) als solchen konzentrierte, fokussierte Selye (1953) insbesondere den Adaptionsprozess (die Reaktion). Sein Konzept des *Allgemeinen Adaptationssyndroms*, dem zufolge sich eine Stressantwort in die drei Phasen „Alarmreaktion“, „Widerstandsphase“ und „Erschöpfungsphase“ gliedert, stellt demnach eine reaktionsbezogene Stressdefinition dar (Selye, 1953). Janke (1974) betrachtet Stress ebenfalls als unspezifisch, indem er annimmt, dass speziell auch Emotionen mit positiver Valenz, wie Freude oder Begeisterung, Handlungen und damit verbundene Prozesse initiieren und steuern und somit wiederum Stress auslösend wirken können. Während sowohl Selye, Janke als auch Cannon noch den unspezifischen Charakter der Stress-

reaktion hervorheben, ergaben neuere Forschungen, dass es sich hierbei vielmehr um eine spezifische endokrine Anpassungsleistung, insbesondere unter bestimmten Reizbedingungen, wie Mehrdeutigkeit, Neuheit, mangelnde Vorhersagbarkeit und Kontrollierbarkeit, handelt (Mason, 1968; vgl. auch Kaspers, 2001).

In Abgrenzung zur bisherigen Stressforschung, die den Schwerpunkt auf physiologisch-endokrine Aspekte der Stressreaktion lenkte, legte Lazarus 1966 einen ersten Theorieentwurf eines kognitiven Ansatzes vor, der später als das *transaktionale Stressmodell* bekannt wurde (Lazarus & Folkman, 1984). Das Modell beschreibt Stresssituationen als komplexe Wechselwirkungsprozesse zwischen den Anforderungen der Situation und der handelnden Person. Als die wichtigsten vermittelnden Einflussgrößen benennt Lazarus Persönlichkeitsfaktoren (z. B. eine hohe Kontrollüberzeugung, ein positives und stabiles Selbstbild) und Variablen der Situationsdeutung (Lazarus, 1991). Im Rahmen einer solchen Person-Umwelt-Interaktion sind demnach weder die Person noch die Umwelt als voneinander unabhängige Entitäten zu betrachten. Vielmehr findet eine individuelle kognitive Bewertung der Situation (primary appraisal) und der persönlichen Bewältigungsmöglichkeiten (secondary appraisal) durch das Individuum statt, die wiederum durch personimmanente Variablen, mitunter die Persönlichkeit, bestimmt wird (Lazarus, 1991; Folkman, Lazarus, Gruen & DeLongis, 1986; Lecic-Tosevski, Vukovic & Stepanovic, 2011). Die Stressreaktion ist somit ein in höchstem Maße personalisierter Prozess, der neben Alter, Geschlecht und Intelligenz durch vielzählige Personencharakteristika, wie Ausdauer, Selbstwirksamkeitserleben, Selbstbewusstsein, Optimismus, Feindseligkeit (als Komponente der Typ-A-Persönlichkeit) und Typ-D-Persönlichkeitscharakteristika (z. B. negativer Affekt und soziale Hemmung), bedingt zu sein scheint (Lecic-Tosevski et al., 2011). Zum besseren Verständnis der Wechselwirkung zwischen Person und Umwelt schlagen Lecic-Tosevski et al. (2011) vor, die Bedeutung interindividueller Unterschiede im Hinblick auf die folgenden vier Bereiche zu betrachten: (1) Aufsuchen bzw. Vermeiden bestimmter Stresssituationen/Herausforderungen, (2) Interpretation der Stresssituation und Bewertung der Bewältigungsfähigkeiten, (3) Intensität der Stressreaktion und (4) angewandte Stressverarbeitungsstrategien.

Folgt man dem transaktionalen Stressmodell von Lazarus, so wird deutlich, dass Stressreaktionen individuell ausgelöst werden und es keine allgemein gültigen Stressoren gibt. Ähnlich entsteht nach dem *Misfit-Modell* von Harrison (1978) Stress (z. B. im Job) immer dann, wenn die Fähigkeiten des Individuums nicht mit seinen Umwelтанforderungen übereinstim-

men (= to misfit) – also ein Ungleichgewicht zwischen Belastung und Bewältigungsmöglichkeiten besteht. Dabei kann es sich bei den Anforderungen (Stressoren) sowohl um externe Faktoren handeln, als auch um interne Bedürfnisse, deren Befriedigung misslingt. Harrison differenziert ebenfalls zwischen der objektiven (tatsächlichen) und der subjektiven (wahrgenommenen) Umwelt und verdeutlicht, dass die Reaktion oftmals nicht den tatsächlichen Anforderungen entspricht, sondern häufig eine Reaktion darauf ist, wie die Anforderungen wahrgenommen werden (ebd.).

Trotz langjähriger Forschungstradition und daraus resultierenden verschiedenen Stresskonzepten mit teils unterschiedlicher theoretischer Ausrichtung, bleibt die Frage unbeantwortet, was Stress nun genau ist. Um dieser Tatsache und damit einhergehend der Gefahr einer unzureichenden Vergleichbarkeit zwischen Studien Rechnung zu tragen, ist eine Spezifizierung des einer bestimmten Forschungsfrage zugrunde gelegten Stressbegriffs unabdingbar. Für die Eingrenzung von Stressoren als der externalen Komponente von Stress (bzw. dem Stimulus) kann etwa eine dimensionale Begriffsbestimmung hilfreich sein (vgl. Kaspers, 2001): Oftmals bietet es sich dabei an, die Dimensionen *akut versus chronisch* (bezüglich der Dauer des Stressors), *subjektiv versus objektiv* und *major Life Events versus daily Hassels* (bezüglich der Intensität und des Auftrittszeitraums des Stressors) zu präzisieren (ebd.). Diese drei-dimensionale Begriffsbestimmung bildet die Grundlage der folgenden Betrachtung.

2.2 Dimensionale Stress-Definition

2.2.1 Akuter versus chronischer Stress

Auf der Dimension „akut vs. chronisch“ lässt sich ein Stressor hinsichtlich seines zeitlichen Verlaufs bzw. seiner Expositionsdauer einordnen (Baum, Cohen & Hall, 1993). Akute Stressoren werden in der natürlichen Umgebung meist erst in Abhängigkeit von ihrer Häufung (z. B. daily Hassles) oder Intensität (z. B. major Life Events) relevant (Kaspers, 2001). Dabei können sich major Life Events aufgrund ihrer Stärke und daily Hassles aufgrund ihrer Wiederholungskraft auch chronisch auswirken (O’Keefe & Baum, 1990). Während akuter Stress sich meist problemlos, etwa in Form einer freien Rede vor Publikum oder Rechenaufgaben (z. B. nach dem *The Trier Social Stress Test* – TSST von Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993)

im Labor operationalisieren lässt, muss chronischer Stress in Feldstudien und im Längsschnitt (z. B. anhaltende Arbeitslosigkeit, Krieg, Verlusterlebnisse) erforscht werden (Kaspers, 2001). Zwar gibt es Vorschläge, chronischen Stress entweder als mindestens mehrere Tage anhaltend oder als längerfristige kognitive Auseinandersetzung mit dem Stressor zu definieren (Ockenfels, 1995), ein allgemein gültiges Zeitkriterium liegt jedoch nicht vor (ebd.; Kaspers, 2001).

Hinsichtlich der psychopathologischen Folgen eines Stressors wird in der ICD-10 (Kap. V) hingegen sehr wohl auf die zeitliche Dauer rekurriert. So erfolgt beispielsweise die diagnostische Abgrenzung einer akuten Belastungsreaktion (ICD-10: F43.0) von einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS, ICD-10: F43.1) mitunter anhand eines Zeitkriteriums. Während sich die Belastungsreaktion bei der F43.0 meist unmittelbar nach dem belastenden Ereignis manifestiert und in der Regel nur wenige Stunden bis wenige Tage anhält, tritt die psychische Belastung bei der F43.1 in der Regel mit einer Latenz von bis zu mehreren Monaten ein und kann über Jahre andauern.

Bezieht man sich bei der Dauer eines Stressors jedoch auf die Häufigkeit seines Auftretens, so wird bei psychischen Störungen (v. a. bei Traumafolgestörungen) in Anlehnung an Terr (1991) zwischen länger andauernden, wiederholten und teils vorhersehbaren Ereignissen (Typ-II-Traumata: z. B. durch Missbrauch, Folter, politische Gefangenschaft) und akuten, unvorhersehbaren und singulären Stressoren (Typ-I-Traumata: z. B. durch einen Verkehrsunfall, eine Naturkatastrophe, einen Überfall) differenziert. Allerdings scheinen im Hinblick auf die Folgen (Stressreaktion) nicht nur die Häufigkeit, sondern auch Begleitumstände (z. B. zufällig versus interpersonell/intendiert bzw. *man made*) eine wichtige Rolle zu spielen. Die länger andauernden Typ-II-Traumata und die willentlich durch Menschen verursachten Traumata bergen dabei das größte Risiko einer schweren und chronischen Beeinträchtigung (Maercker, 2009).

2.2.2 Major Life Events versus daily Hassles

Die Unterscheidung zwischen größeren Lebensereignissen und alltäglichen Ärgernissen hebt auf die unterschiedliche Ausprägung bzw. Intensität von Stressoren ab. Die Erforschung größerer Lebensereignisse hat inzwischen eine längere Tradition. Etwa nehmen bereits Holmes und Rahe (1967) in ihrer *Life-Event-Theorie*, die sich mit der Bedeutung von major Life

Events befasst, an, dass es bestimmte Ereignisse im Leben gibt, die bei jedem Menschen Stress auslösen und (langfristig) zu Krankheiten führen können, wenn sie gehäuft auftreten. Zur Ermittlung des individuellen Stresslevels entwickelten die Autoren die *Social-Readjustment-Rating-Scale*, eine Liste von 43 Lebensereignissen mit zugeordneten, empirisch ermittelten Stressmaßen (*Life Change Units*, LCU) (ebd.).

Während die Stressforschung zunächst vornehmlich kritische Lebensereignisse, mitunter auch Traumata, in ihren Fokus nahm (vgl. Dohrendwend & Dohrenwend, 1974; Phillip, 1981), postulierte die Arbeitsgruppe um Lazarus, dass die sogenannten (daily) Hassles bessere Prädiktoren für psychologische Symptome seien (Kanner, Coyne, Schaefer & Lazarus, 1981; DeLongis, Coyne, Dakof, Folkman & Lazarus, 1982; Lazarus, 1984; DeLongis, Folkman & Lazarus, 1988). Es stellte sich zudem heraus, dass je nach Altersgruppe andere Hassles im Vordergrund zu stehen scheinen: Während sich Personen mittleren Alters etwa durch ökonomische Faktoren (z. B. Preiserhöhung bei Gemeingütern, Steuern und Eigentum) belastet fühlen, wirken soziale und akademische Einflüsse (z. B. Probleme, die mit Schule assoziiert sind, wie das Erreichen von Standards, Zeitvergeudung und Einsamkeit) eher auf Studenten belastend (Lazarus, 1984).

2.2.3 Subjektiv versus objektiv

Wie bereits im Rahmen des transaktionalen Stressmodells von Lazarus beschrieben, dem ein kognitiv-psychologischer Stressansatz zugrunde liegt, ist unter der Stressreaktion eine Person-Umwelt-Interaktion zu verstehen, die durch bestimmte Personenvariablen (z. B. Alter, Geschlecht, Persönlichkeit) beeinflusst wird (Lecic-Tosevski et al., 2011). Zudem gibt es nach Lazarus (1984) entwicklungsspezifische und soziodemografische Unterschiede hinsichtlich der Wahrnehmung bestimmter alltäglicher Ereignisse als belastend. So werden etwa in Abhängigkeit vom Lebensalter und den persönlichen Lebensbedingungen ein Reiz (Stressor) und die darauf bezogenen Stressbewältigungsmöglichkeiten unterschiedlich bewertet (vgl. Kaspers, 2001). Ähnlich stellt Mason (1968) heraus, dass der Organismus zwar eine Vielzahl von Ereignissen als stressreich erlebt, jedoch bestimmte psychologische Bedingungen, wie Neuheit, Unsicherheit und Unvorhersagbarkeit, die Stressreaktion als kognitive Variablen beeinflussen. (Individuelle) psychologische Prozesse haben bei der Vermittlung der Stressantwort

jedoch nicht immer eine gleichermaßen zentrale Bedeutung. Es gibt auch Reizbedingungen, darunter Kälte, Hitze, andauernden Lärm, Wettbewerb, Monotonie und Daueraufmerksamkeit, die (nahezu) objektiv (Vaitl, 1980), und damit für jedermann, belastend wirken. Allerdings vermitteln auch hier psychologische Faktoren zwischen Stressreiz und Stressantwort und bestimmen etwa die Intensität der Stressansprechbarkeit (Mason, 1968; vgl. Kaspers, 2001).

2.3 Physiologische und anatomische Grundlagen der Stressreaktion

Bei der Weiterleitung von Stresssignalen an das funktionelle System des Körpers (u. a. Atmung, Verdauung, Immunabwehr und Kreislauf) und der Beeinflussung der neuronalen Verarbeitung von Signalen, Gedächtnisfunktionen und Emotionen spielt das neuroendokrine System aufgrund seiner Verknüpfung von neuronalen und hormonellen Kommunikationsnetzwerken eine bedeutende Rolle (Rensing, Koch, Rippe & Rippe, 2006).

Das Zentrale Nervensystem (ZNS) nimmt äußere und innere Stresssignale wahr und verarbeitet und bewertet diese. Dadurch werden in den Körperorganen Stressreaktionen hervorgerufen, die von Teilen des endokrinen Systems vermittelt werden, das wiederum aus Teilen des ZNS und dem autonomen Nervensystem mit deren Transmittern und Neuropeptiden sowie Hormondrüsen und deren Hormonen besteht (ebd.). Innerhalb des endokrinen Systems gibt es sogenannte *Hormonachsen*, von denen einige bei der Stressreaktion eine wichtige Funktion innehaben. Dies sind vor allem die schnell reagierenden *Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNA)* und die etwas langsamere *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)*, die im Folgenden näher beschrieben werden.

2.3.1 Sympathikus-Nebennierenmark-Achse

Bei akutem Stress (z. B. einer Schreckreaktion, akutem Schmerz, Angst, körperlicher Anstrengung, psychosozialen Stressoren) wird zunächst die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNA) über den *paraventriculären Nucleus des Hypothalamus (PVN)* als „Schnittstelle“ zwischen der zentralnervösen Verarbeitung externer Reize und der internen (Körper-)Reaktion aktiviert. Allerdings läuft die Stressreaktion abweichend von der Annahme von Selye nicht (unspezifisch) bei allen Stressoren gleich an. Vielmehr rufen beispielsweise

psychosoziale Stressoren, Kälte und Schmerz jeweils eine unterschiedliche Aktivierung der Hormondrüsen, Zielorgane und molekularen Effektoren hervor (Rensing et al., 2006). Die SNA, bestehend aus dem sympathischen Nervensystem und dem *Nebennierenmark* (NNM), wird durch Stresssignale aktiviert, die insbesondere über das Neuropeptid *Corticotropin-Releasing-Hormon* (CRH) reguliert werden. Einerseits führen neuronale Stresssignale von Teilen des ZNS (Hypothalamus und limbisches System) über den Hirnstamm (Locus coeruleus, LC) zum sympathischen Nervensystem, das die neuronalen Signale insbesondere über Noradrenalin (Norepinephrin) wiederum an die Zielorgane weiterleitet. Andererseits veranlasst das sympathische Nervensystem eine schnelle hormonelle Stressantwort, indem vor allem Adrenalin (Epinephrin), aber auch Noradrenalin und andere Signalmoleküle aus dem NNM in den Blutkreislauf ausgeschüttet werden. Die schnelle Körperreaktion auf einen Stressor kommt demnach durch eine kombinierte Aktivierung von neuronalen und humoralen Signalen zustande (s. Abb. 1). Bei hohem Stressniveau kann das NNM mehr als das Zehnfache des Normalwertes der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin ausschütten. Hält der Stressor lange an, kann es schließlich zur „Erschöpfung der Synthesekapazität“ kommen (ebd., S. 131).

Der phylogenetische Hintergrund der körperlichen Stressreaktion ist die Sicherung des Überlebens durch Mobilisierung einer *Kampf-Flucht-Reaktion* auf einen bedrohlichen Reiz (Stressor) hin (Cannon, 1975). Diese ursprünglich lebensrettende Unterstützung des Organismus wird bei heutigen Stresssituationen (z. B. Konflikte im Straßenverkehr, Prüfungen, verbale Aggression) nicht mehr abgerufen bzw. genutzt und führt daher möglicherweise zu Schädigungen des Organismus bei chronischem oder wiederholtem Stress (Rensing et al., 2006).

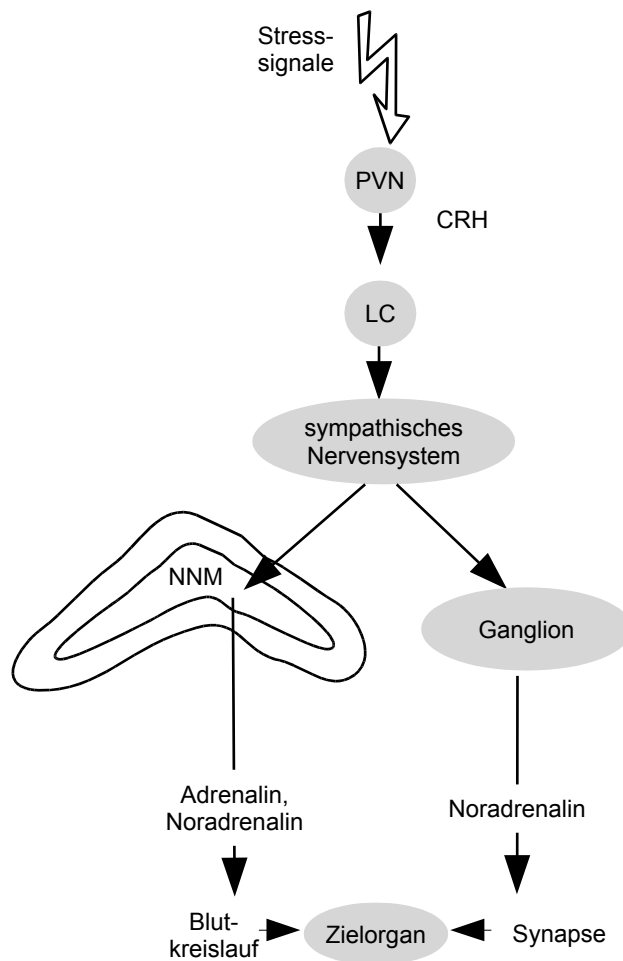


Abbildung 1. SNA (modifiziert in Anlehnung an Rensing et al., 2006, S. 130)

2.3.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) ist ein zentrales Regulations- und Kontrollsystem des Organismus, welches das ZNS mit dem endokrinen System verbindet. Sie wird im Wesentlichen durch die gleichen Stressoren wie die SNA aktiviert. Dazu zählen mitunter emotionale und psychosoziale Stressoren (z. B. depressive Zustände, Angst, traumatische Erfahrungen, Arbeitsbelastung, familiäre Belastungen) sowie physiologischer Stress (z. B. körperliche Anstrengung, Fieber und Infektionen) (Rensing et al., 2006). Aber auch neuronale (Feldman, 1989; Feldman, Conforti & Weindenfeld, 1995; Sawchenko, 1989), humorale (Kaplan, Whisett & Robinson, 1990) und zirkadiane Faktoren (Gold, Kling, Demitrack, Whitfield, Kalogeras, Loriaux et al., 1988; Horrocks, Jones, Ratcliffe, Holder,

White, Holder et al., 1990) bewirken eine Aktivierung. Im Vergleich zur SNA wird die HHNA zeitlich etwas verzögert aktiviert. Dadurch begrenzt sie die Wirkungen der SNA und ist hauptverantwortlich für die (pathologischen) funktionellen Veränderungen bei Dauerstress (Rensing et al., 2006).

Nachdem der Stressreiz im Cortex und limbischen System wahrgenommen und bewertet wurde, wird im dorsomedialen parvozellulärem Abschnitt des PVN des Hypothalamus CRH synthetisiert. Dieses gelangt über die Eminentia mediana in die Adenohypophyse, wo es die Bildung und Sekretion des Peptidhormons adrenocorticotropes Hormon (ACTH) reguliert. CRH wirkt nicht nur stimulierend auf die SNA und modulierend auf die Parasympathikusaktivität, sondern auch auf Emotionen und Verhalten. Frei zirkulierend gelangt ACTH über die Blutgefäße zur Nebennierenrinde (NNR). Dort stimuliert es die Freisetzung von Geschlechtshormonen, Mineralocorticoiden (MC: Aldosteron) und insbesondere Glucocorticoiden (GC: Cortisol, Cortison und Corticosteron) (s. Abb. 2). Letztere haben ihren Namen aufgrund ihrer stimulierenden Wirkung auf die Glucoseproduktion. GC, beim Menschen vor allem Cortisol, welches in der Zona fasciculata der NNR aus Cholesterol gebildet wird, werden über das Gefäßsystem zu Effektorzellen mit GC-Rezeptoren transportiert. Indem die lipidlöslichen Steroidhormone durch die Zellmembran diffundieren und an ihre jeweiligen Proteinrezeptoren binden, unterdrücken oder aktivieren sie Gene (insbesondere zur Neusynthese von Glucose) und initiieren so die Stressreaktion im Körper. Cortisol kann jedoch auch gensuppressiv wirken und die Stressreaktion dadurch begrenzen. Im Gegensatz zum ACTH, welches eine kurze Halbwertszeit hat und in weniger als 10min enzymatisch abgebaut wird (Kirschbaum & Hellhammer, 1999), besitzt Cortisol eine Halbwertszeit zwischen 70 und 100min (Kirschbaum, 1991).

Die HHNA reguliert sich über negative Feedbackschleifen selbst, indem das im Blut zirkulierende Cortisol an GC-Rezeptoren (Typ-II-Rezeptoren) bindet und die Ausschüttung von CRH im Hypothalamus (Sawchenko, 1989; Fuxe, Agnati, Härfstrand, Cintra, Aronson, Zoli et al., 1988) sowie die ACTH- Freisetzung in der Hypophyse (Dallman, Akana, Cascio, Darlington, Jacobson & Levin, 1987; Reisine, 1989) hemmt. Im Hippocampus, der eine übergeordnete Funktion für die Regulation der zirkadianen und stressbedingten HHNA-Aktivität innehat, binden GC zudem an MC- (Typ-I-Rezeptoren) und GC-Rezeptoren (Jacobson & Sapolsky, 1991). Durch Afferenzen des Hippocampus zum PVN des Hypothalamus wird dort die CHR-

Ausschüttung ebenfalls im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus gehemmt (ebd., s. Abb. 2).

Aber auch die beiden wichtigsten Stresshormone Adrenalin (der SNA) und Cortisol (der HHNA) wirken teils sowohl synergistisch als auch antagonistisch. Einerseits können GC durch ihre bereits vor Beginn des Stresses relativ niedrige Konzentration die Wirkung der SNA verstärken, andererseits etwa eine Stunde nach Eintreffen des Stressors eine überschießende Reaktion verhindern (Rensing et al., 2006). Durch Förderung bestimmter Stressreaktionen wirken sie darüber hinaus nicht nur stimulierend, sondern können durch Vorwegnahme der Antwort auf einen weiteren akuten Stressor zugleich präventiv wirken (Sapolsky, 2000).

Inzwischen ist gut belegt, dass akute Stressoren die HHNA-Aktivität erhöhen und eine vermehrte Cortisolfreisetzung stimulieren. Die Befundlage für sich wiederholenden bzw. chronischen Stress ist hingegen uneinheitlich. Während in einigen Studien bei anhaltendem Stress eine verminderte Cortisolausschüttung gefunden wurde (z. B. Dutton, Smolensky, Leach, Lorimor & Hsi, 1978; Pruessner, Hellhammer & Kirschbaum, 1999), belegen andere Studien eine erhöhte Sekretion (z. B. Rose, Jenkins, Hurst, Kreger, Barrett & Hall, 1982; Coeck, Jorens, Vandevivere & Mahler, 1991). Einen umfassenderen Überblick über die uneinheitlichen Befunde zum Zusammenhang zwischen chronischem Stress und der Cortisolausschüttung gibt die Dissertationsschrift von Buchtal (2007). Unklar ist zudem, unter welchen Bedingungen eine Über- und in welchen Fällen eine Unteraktivität entsteht (ebd.). Denkbar sind hier neben dem Einfluss von Merkmalen des Stressors (z. B. Art, Intensität und Dauer) (Kirschbaum & Hellhammer, 1999) auch interpersonelle Faktoren, wie die Genetik (Buchtal, 2007). Veränderungen der HHNA-Aktivität, die durch chronischen Stress entstehen, betreffen möglicherweise die negativen Rückkopplungsschleifen der HHNA, welche im Normalfall die Stressreaktion begrenzen. So könnten dauerhaft erhöhte oder verringerte GC-Spiegel etwa kompensatorische Veränderungen der HHNA bewirken, die sich beispielsweise in einer veränderten Rezeptordichte oder -affinität in beteiligten Strukturen manifestieren (Lowy, 1991; Kirschbaum & Hellhammer, 1999; Rensing, et al., 2006; Buchtal, 2007).

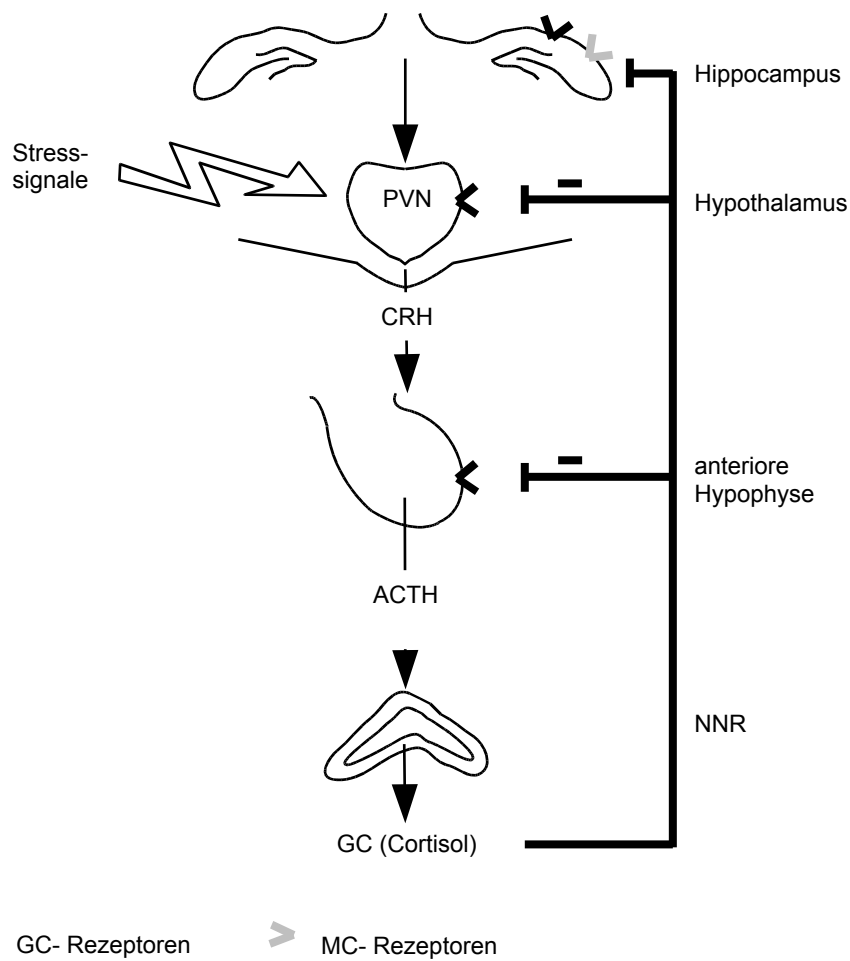


Abbildung 2. HHNA (modifiziert in Anlehnung an Jacobson & Sapolsky, 1991; Boonstra, 2004)

2.3.2.1 (Speichel-)Cortisol

Cortisol ist mit bis zu 95% an große Proteine (Corticosteroid-bindendes Globulin und Albumin) gebunden und wird über das Blut durch den Körper transportiert. Während also ein Großteil von Cortisol an MC- und GC-Rezeptoren gebunden ist, zirkuliert ein gewisser Teil (ca. 5-10%), das sogenannte freie Cortisol, ungebunden. Dieses freie Cortisol ist das biologisch wirksame (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Aufgrund seines geringen molekularen Gewichts und seiner Fettlöslichkeit, gelangt es durch passive Diffusion in Zellen und wird somit in allen Körperflüssigkeiten (u. a. Blut, Schweiß, Tränenflüssigkeit, Urin, Speichel) messbar. Um die Aktivität der HHNA zu erfassen, wird in der Regel das freie Cortisol im Urin, Blut oder Speichel gemessen. Da die Konzentration des freien Cortisols im Speichel hoch mit

der im Blut korreliert und die Entnahme von Speichel darüber hinaus einfach, kostengünstig und nicht-invasiv ist, wird die Entnahme von Speichelproben zur Bestimmung des freien Cortisols inzwischen bevorzugt (ebd.).

2.3.2.2 Cortisolaufwachreaktion

Häufig wurde das freie Cortisollevel über einzelne Blut- bzw. Speichelproben oder zu einem vorgegebenen Zeitpunkt am Morgen erhoben und die resultierenden Werte als ein Indikator für die unstimulierte (basale) HHNA-Aktivität interpretiert (Gray, Feldman, McKinlay & Longcope, 1991; Vasankari, Kujala, Heinonen & Huhtaniemi, 1993; Walker, Best, Noon, Watt & Webb, 1997). Problematisch hierbei jedoch ist, dass sich nur eine geringe Stabilität in den gemessenen basalen Cortisolwerten zeigt (Schulz & Knabe, 1994; Coste, Strauch, Letrath & Bertagna, 1994). So wurden für das Gesamtcortisol Werte zwischen 165 und 690 nmol/l und für das freie Cortisol zwischen 5 und 23nmol/l gefunden (Pruessner, Wolf, Hellhammer, Buske-Kirschbaum, von Auer, Jobst et al., 1997). Bei Laudat, Cerdas, Fournier, Guiban, Guilhaume & Luton (1988) ergaben sich sogar Überschneidungen der Cortisolwerte von gesunden Probanden und Patienten mit einer NNR-Insuffizienz sowie zwischen gesunden Personen und Patienten mit Hypercortisolismus – z. B. verursacht durch *Morbus Cushing*, welchem meist ein Tumor in den ACTH-produzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde liegt und der eine Überproduktion von ACTH bewirkt, wodurch es zu einer vermehrten Stimulation der NNR und als Folge davon zu einem Anstieg der Cortisolproduktion kommt. Diese große Varianz in den gemessenen Cortisolwerten führen Pruessner et al. (1997) darauf zurück, dass ältere Studien bei der Cortisolmessung nicht den jeweiligen Aufwachzeitpunkt als Referenz heranzogen. Dies ist jedoch insofern angezeigt, als dass die Cortisolsekretion einem zirkadianen Rhythmus unterliegt (Edwards, Clow, Evans & Hucklebridge, 2001a, Edwards, Evans, Hucklebridge & Clow, 2001b). Dieser Rhythmus wird durch den zirkadianen Taktgeber im suprachiasmatischen Nukleus (SCN) des Hypothalamus vorgegeben und beginnt ohne Stimulation durch äußere Reize mit Cortisoltiefstwerten in der ersten Hälfte des Nachtschlafes, gefolgt von einem abrupten Anstieg in der zweiten Schlafhälfte, Spitzenleveln kurz nach dem Erwachen und einem gleichmäßig abnehmendem Level über den Rest des Tages (Born, Hansen,

Marshall, Molle & Fehm, 1999; Czeisler & Klerman, 1999; Späth-Schwalbe, Scholler, Kern, Fehm & Born, 1992; van Cauter, 1990).

Neben der Erhebung eines Cortisoltagesprofils als einem Index für die basale adrenocorticale Aktivität stellt ebenso die weitaus weniger zeitaufwendige Messung der Cortisolaufwachreaktion (CAR) eine reliable Methode zur Erfassung der HHNA-Reaktivität dar (Wüst, Wolf, Hellhammer, Federenko, Schommer & Kirschbaum, 2000a). Sie umfasst lediglich die Zeitspanne der ersten 45 bis 60min unmittelbar nach dem Aufwachen. Obgleich die CAR durch den zirkadianen Rhythmus moduliert wird, ist sie von dem zirkadianen Anstieg der HHNA-Aktivität zu unterscheiden, zumal sie eine Reaktion auf das morgendliche Erwachen darstellt. Wie der Ausdruck „Cortisolaufwachreaktion“ impliziert, handelt es sich in erster Linie um einen phasischen, psychophysiologischen Prozess des Schlaf-Wach-Übergangs (Wilhelm, Born, Kudielka, Schlotz & Wüst, 2007). Pruessner, Kirschbaum und Hellhammer (1995) zählen zu den Ersten, die das Interesse an der CAR weckten, indem sie zeigten, dass gesunde Probanden innerhalb der ersten 20 bis 30min nach dem Aufwachen einen 50- bis 100%igen Anstieg im freien Speichelcortisol aufweisen. Clow, Thorn, Evans und Hucklebridge (2004) berichten sogar einen 50- bis 160%igen Anstieg des freien Cortisols 30min nach dem Erwachen. Ein weiteres Kennzeichen der CAR ist die Unabhängigkeit ihres dynamischen Anteils (Zunahme an ausgeschüttetem Cortisol ausgehend vom ersten Messzeitpunkt) von der zugrunde liegenden Cortisolsekretion am Rest des Tages (Edwards et al., 2001a). Darüber hinaus scheint die CAR über Tage bis Wochen hinweg intraindividuell stabil zu sein (Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000a). Fasst man die Befunde verschiedener Studien zusammen, findet sich eine durchschnittliche Korrelation von $r = .55$ (Wüst, Wolf, Hellhammer, Federenko, Schommer & Kirschbaum, 2000b). Aufgrund ihrer hohen intraindividuellen Stabilität kann die CAR zumindest teilweise als ein Persönlichkeitsmerkmal betrachtet werden (Wüst et al., 2000b), das wiederum (anders als das Tagesprofil) genetischen Einflüssen unterliegt (Wüst et al., 2000b; Bartels, van den Berg, Sluyter, Boomsma & de Geus, 2003; Kupper, de Geus, van den Berg, Kirschbaum, Boomsma & Willemsen, 2005). Bei Pruessner et al. (1997) ist im Hinblick auf die CAR darüber hinaus die Rede von einem *reliablen, biologischen Marker* der adrenocortikalen Aktivität, der mit bestimmten Aspekten von chronischem Stress (Sorgen, sozialem Stress, fehlender sozialer Anerkennung) assoziiert zu sein scheint und dessen Aktivität vermutlich durch chronischen Stress verstärkt wird (Wüst et al., 2000b).

2.3.2.3 Konfundierende Faktoren der endokrinen Stressreaktion

In den letzten 15 bis 20 Jahre wurde der Einfluss verschiedener Faktoren, wie Geschlecht, Alter, Kontrazeptiva, Nikotin- oder Alkoholkonsum, Licht, Aufwachzeitpunkt, Schlafdauer und Compliance (Befolgung der Instruktion des Versuchsleiters), auf die Cortisolreaktion intensiv untersucht (vgl. z. B. Edwards et al., 2001a). Jedoch sind die Befunde über die Bedeutsamkeit dieser Faktoren bis heute nicht immer eindeutig:

Während einige Autoren etwa für *Frauen* vor der Menopause eine anhaltende und höhere CAR als für Männer berichten (Pruessner et al., 1997, Pruessner et al., 1999; Wüst et al., 2000a), konnten andere dies nicht bestätigen (Edwards et al., 2001a; Kudielka & Kirschbaum, 2003). Unter Einnahme von *Kontrazeptiva* beobachtete man bei Frauen eine abgeschwächte CAR (Pruessner et al., 1997, 1999), hingegen für die Phase des *Menstruationszyklus* keinen Einfluss auf die CAR (Kudielka & Kirschbaum, 2003).

Darüber hinaus scheint der *sozioökonomische Status* mit der CAR assoziiert zu sein. So weisen Angehörige einer niedrigeren sozialen Schicht eine höhere CAR auf – wenn auch für diesen Zusammenhang ein moderierender Geschlechtseffekt nicht auszuschließen ist (Stephoe, Kunz-Ebrecht, Owen, Feldman, Willemsen, Kirschbaum et al., 2003; Kunz-Ebrecht, Kirschbaum & Steptoe, 2004a; Wright & Steptoe, 2005).

Während für das *Alter* bei Erwachsenen (Pruessner et al., 1997, Wüst et al., 2000a; Edwards et al., 2001a) und Jugendlichen (Ellenbogen, Hodgins & Walker, 2004) kein bedeutender Einfluss auf die CAR belegt werden konnte, wurden für ältere Menschen (über 75 Jahre) direkt nach dem Erwachen zunächst höhere und im Folgenden geringere Cortisolkonzentrationen nachgewiesen (Kudielka & Kirschbaum, 2003). Allerdings konnte dies in einer früheren Studie anhand einer Stichprobe von 15 älteren (durchschnittliches Alter von 66,5 Jahren) und 12 jüngeren Männern (durchschnittliches Alter von 25,6 Jahren) nicht bestätigt werden (Kudielka, Schmidt-Reinwald, Hellhammer, Schürmeyer & Kirschbaum, 2000).

Die Befunde zu einem Einfluss von *Nikotin* auf die CAR sind ebenfalls uneinheitlich. Während einigen Studien zufolge Rauchen keinen konfundierenden Faktor darstellt (Pruessner et al., 199; Edwards et al., 2001a; Kudielka & Kirschbaum, 2003), entdeckten Wüst et al. (2000a) bei 509 gesunden Erwachsenen zwischen 18-71 Jahren eine verminderte CAR unter Nikotinkonsum. Auch andere Autoren berichten eine schwächere Cortisolreaktion bei Rauchern (z. B. Kirschbaum et al., 1993; Frederick, Reus, Ginsberg, Hall, Munoz & Ellum,

1998, Brenner, Liu, Laplante, Lupien, Pruessner, Ciampi et al., 2009). Des Weiteren scheint die Cortisolsekretion auch bei Beendigung des Konsums zu sinken (Puddey, Vandongen, Berlin & English; 1984; Frederick et al., 1998) und sich nach einem Monat auf einem Level unterhalb des Baselinecortisols einzupendeln (Frederick et al., 1998). Allerdings konnten nicht immer nennenswerte Veränderungen nach Nikotinabstinenz festgestellt werden (Pickworth, Baumann, Fant, Rothman & Henningfield, 1996). Darüber hinaus gibt es eine Studie, die bei Rauchern eine größere CAR nachwies (Kunz-Ebrecht et al., 2004b).

Der *Aufwachzeitpunkt* wirkt sich ebenfalls auf die CAR aus, indem spätes Erwachen (ab dem späten Vormittag) zu einer abgeschwächten HHNA-Aktivität führt (Wüst et al., 2000a) bzw. „Frühaufsteher“ eine signifikant höhere CAR als „Nachteulen“ aufweisen (Edwards et al., 2001b; Federenko, Wüst, Hellhammer, Dechoux, Kumsta & Kirschbaum, 2004; Kudielka & Kirschbaum, 2003; Williams, Magid & Steptoe, 2005a). Es wird daher empfohlen, den Zeitpunkt des Erwachens als potentiellen Einflussfaktor zu dokumentieren und kontrollieren (Clow et al., 2004).

Auch scheint die morgendliche *Lichtexposition* eine wichtige Rolle für die HHNA-Aktivität zu spielen. So konnte für Personen, die gewöhnlich nicht später als 7 Uhr aufwachen und innerhalb von 30min vor dem Erwachen einem simulierten Sonnenaufgang ausgesetzt wurden, eine erhöhte CAR nachgewiesen werden (Thorn, Hucklebridge, Esgate, Evans & Clow, 2004).

Hinsichtlich der *Schlafdauer* scheint zwar ein längerer Schlaf zu etwas niedrigeren Cortisolanstiegswerten nach dem Aufwachen zu führen (Wüst et al., 2000a), da die Schlafdauer jedoch scheinbar nur wenig Varianz im Morgencortisol erklärt, kann diese nach Wüst et al. (2000a) als konfundierender Faktor der CAR vernachlässigt werden.

Zugleich wurden, trotz einer gewissen Stabilität der CAR, Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob es sich bei Erhebung um einen *Wochenend- oder Werk-/Arbeitstag* handelt, beobachtet (Kunz-Ebrecht et al., 2004b). So ist die CAR unter der Woche, vermutlich aufgrund des antizipierten Arbeitsstress, größer als am Wochenende (ebd.). Für Schichtarbeiter konnte weiterhin gezeigt werden, dass es ebenso eine gewisse Anzahl von sogenannten Nonrespondern gibt, die keinen Cortisolanstieg nach dem Aufwachen aufweisen (Wüst et al., 2000a).

Allerdings ist ein ausbleibender Cortisolanstieg nach dem Erwachen nicht selten das Problem einer mangelnden Compliance bei der Probenentnahme (Kudielka et al., 2003; Broderick, Arnold, Kudielka & Kirschbaum, 2004; Kudielka, Hawkey, Adam & Cacioppo, 2007).

Studien belegen, dass etwa $\frac{1}{4}$ der Probanden bei mindestens einer Speichelprobenentnahme nicht die Anweisungen befolgen (Kudielka, Broderick & Kirschbaum, 2003). Um dem Problem der Noncompliance Rechnung zu tragen, empfehlen Clow et al. (2004) die Speichelproben an mindestens zwei aufeinander folgenden Werk- oder Wochentagen abnehmen zu lassen, um diese anschließend auf Abweichungen vergleichen zu können.

Faktoren, die offenbar keinen Einfluss auf die CAR haben, sind hingegen die Schlafqualität, der Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, eine Hormonersatztherapie (Kunz-Ebrecht et al., 2004b), spontanes Erwachen anstelle von Gewecktwerden (Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000a), körperliche Aktivität, die Gesamtschlafdauer (s. o.), die Morgenroutine (Wüst et al., 2000a), Haltungsänderung (z. B. von Rückenlage in den Stand) (Hucklebridge, Mellins, Evans & Clow, 2002), der Blutglucosespiegel (Hucklebridge, Clow, Abeyguneratne, Huez-Diaz & Evans, 1999) und Schlafunterbrechungen (Hucklebridge, Clow, Rahmann & Evans, 2000).

Um die vielzähligen Befunde zu potentiellen Einflussfaktoren (bzw. nicht relevanten Faktoren) einzuordnen, untersuchten Vreeburg, Kruijtzter, van Pelt, van Dyck, DeRijk, Hoogendijk et al. (2009) bei einer großen niederländischen Stichprobe von 491 psychopathologisch unauffälligen Erwachsenen im Alter von 18-65 Jahren den Einfluss von soziodemographischen Faktoren (Geschlecht, Alter, Bildung) sowie Stichproben- (Wochentag, Jahreszeit, Schlafdauer) und Gesundheitsfaktoren (Alkohol-, Nikotinkonsum, körperliche Aktivität, Body-Mass-Index, kardiovaskuläre Erkrankungen usw.) auf verschiedene Speichelcortisolparameter (u. a. die morgendliche Cortisolgesamtsekretion und der dynamische Teil der CAR bzw. der Cortisolanstieg). Sie konnten zeigen, dass Rauchen, körperliche Aktivität, Abwesenheit einer kardiovaskulären Erkrankung, Speichelabnahme an Werktagen und an dunklen (Winter-)Tagen positiv mit der morgendlichen Cortisolgesamtsekretion assoziiert sind, während das männliche Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen, spätes Erwachen und eine längere Schlafdauer mit einem abgeschwächten Cortisolanstieg nach dem Erwachen einhergehen (Vreeburg et al. 2009).

2.3.2.4 Cortisoldysregulation als Korrelat somatischer und psychischer Erkrankungen

Erhöhte CRH-, ACTH- und Cortisolwerte aufgrund von Stress werden als homöostatische (Munck, Guyre & Holbrook, 1984) und allostatistische (McEwen, 1998) Reaktionen des Körpers im Sinne einer Anpassungsleistung betrachtet. Inzwischen gilt es als gesichert, dass eine Fehlregulation der HHNA-Aktivität mit dem Beginn und Verlauf psychosomatischer und psychiatrischer Störungen in Zusammenhang steht (vgl. Wüst et al., 2000a). So gibt es etwa Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer verminderten HHNA-Aktivität und Autoimmunerkrankungen, wie Multipler Sklerose (Adams & Victor, 1989) oder Neurodermitis (Schnyder, 1960; Buske-Kirschbaum Jobst, Wustmans, Kirschbaum, Rauh & Hellhammer, 1997). Demgegenüber geht eine Überaktivität der HHNA beispielsweise mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen (Mason, 1991), kardiovaskuläre Erkrankungen (McEwen, 1998) und Depressionen einher (Carroll, Curtis & Mendels, 1976; Holsboer, Grasser, Friess & Wiedemann, 1994; Staner, Linkowski & Mendlewicz, 1994; Pitts, Samuelson, Meller, Bisette, Nemeroff & Kathol, 1995). Für depressive Patienten wird ein im Vergleich zu gesunden Personen höherer Morgencortisolspiegel berichtet (z. B. Bhagwagar, Hafizi & Cowen, 2003, 2005; Knorr, Vinberg, Kessing & Wetterslev, 2010), der nicht nur in akuten Phasen (z. B. Bhagwagar et al., 2005), sondern auch noch nach Abklingen der Depression beobachtet werden kann (z. B. Bhagwagar et al., 2003). Eine Behandlung depressiver Patienten mit Antidepressiva bewirkt dabei wiederum eine Normalisierung der HHNA-Hyperreagibilität (Holsboer, von Bardeleben, Wiedemann, Muller & Stalla, 1987; Holsboer, Trachsler, Stohler & Hatzinger, 1991; Heuser, Schweiger, Gotthardt, Schmider, Lammers, Dettling et al., 1996; Frieboes, Sonntag, Yassouridis, Eap, Baumann & Steiger, 2003; Nickel, Sonntag, Schill, Zobel, Ackl, Brunbauer et al., 2003; Schüle, Baghai, Zwanzger, Ella, Eser, Padberg et al., 2003; Hennings, Owashi, Binder, Horstmann, Menke, Kloiber et al., 2009). Aus einer Metaanalyse von insgesamt 361 Studien geht darüber hinaus hervor, dass hinsichtlich affektiver Störungen, diejenigen mit psychotischen Symptomen mit einem stärkeren Cortisolanstieg assoziiert zu sein scheinen (Stetler & Miller, 2011).

Obwohl die exemplarisch aufgeführten Erkrankungen lediglich einen Teil derer repräsentieren, die mit einer Dysregulation der HHNA-Aktivität in Verbindung gebracht werden (für eine weitere Auflistung siehe z. B. Corcoran et al., 2001), macht bereits ihre Fülle und Vielfalt

deutlich, von welcher zentraler Bedeutung weitere Erkenntnisse über endokrine Prozesse bzw. deren Einfluss auf Gesundheit und Krankheit sind.

2.4 Assoziation verschiedener Stressaspekte

Im Folgenden wird ein Überblick über bisherige Erkenntnisse zu etwaigen wechselseitigen Zusammenhängen verschiedener Stressaspekte gegeben.

2.4.1 Assoziation der HHNA-Aktivität mit Alltagsstressbelastung, kritischen Lebensereignissen und Coping

HHNA-Aktivität und Alltagsstressbelastung:

Aktuelle Studien belegen bei gesunden Personen einen negativen Zusammenhang zwischen dem morgendlichen Cortisolanstieg und affektiv negativen Reaktionen auf Alltagsstress (z. B. Het & Wolf, 2007; Schlotz, Kumsta, Layes, Entringer, Jones & Wüst, 2008; Het, Schoofs, Rohleder & Wolf, 2012). Dies führt zu der Annahme, dass die CAR möglicherweise die affektive Reaktion auf Alltagsstress moderiert und somit eine adaptive Funktion ausübt (Powell & Schlotz, 2012). Durch Bereitstellung von Energie (zur Bewältigung von Stressanforderungen) wird das Individuum vor unangenehmen Gefühlen nach der Konfrontation mit dem Stressor bewahrt und zugleich dafür Sorge getragen, dass etwaige, entstehende negative Affekte wieder abklingen (ebd.). Ein morgendlicher Cortisolanstieg als Reaktion auf das Erleben von Alltagsstress spiegelt demnach im Sinne einer physiologischen Adaptionsleistung an (belastende) Zustände eine adäquate Stressreaktion wider. Die Versorgung mit (mehr) Energie dient letztlich der „Überlebenssicherung“, wie es bereits Cannon (1975) für die endokrine Mobilisierung zu einer Kampf-Flucht-Reaktion bei Konfrontation mit bedrohlichen Reizen postulierte.

HHNA-Aktivität und kritische Lebensereignisse (Traumata):

Der Zusammenhang zwischen endokriner Stressreaktion und Traumatisierung wurde mitunter von Yehuda und Mitarbeitern intensiv untersucht, die Veränderungen der HHNA-Aktivität und GC-Rezeptorenzahl auf Lymphozyten bei Patienten mit einer PTBS belegen konnten (Yehuda, Southwick, Nussbaum, Wahby, Giller & Mason, 1990; Yehuda, Giller, Southwick,

Lowy & Mason, 1991a; Yehuda, Lowy, Southwick, Shaffer & Giller, 1991b; Yehuda, Southwick, Krystal, Bremner, Charney & Mason, 1993a; Yehuda, Resnick, Kahana & Giller, 1993b; Yehuda, Boisoneau, Lowy & Giller, 1995a; Yehuda, Kahana, Binder-Brynes, Southwick, Mason & Giller, 1995b; Yehuda, 1998). Sie fanden dabei durchweg eine deutliche Verringerung der Cortisolkonzentration im Plasma und im 24h-Sammelurin sowie eine erhöhte GC-Rezeptorenzahl auf Lymphozyten im Vergleich zu nichttraumatisierten Personen (Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1995b). Auch Delahanty, Raimonde und Spoonster (2000) berichten erniedrigte basale Cortisollevel im Sammelurin bei PTBS-Patienten und beobachteten zudem, dass das Cortisollevel im Urin 15 Stunden nachdem traumatischen Erlebnis (einem Verkehrsunfall) einen bedeutsamen Teil der Varianz in posttraumatischen Symptomen (vermeidende und intrusive Gedanken) einen Monat später vorhersagte (ebd.). Darüber hinaus wurde für traumatisierte Personen eine abgeschwächte CAR (Chida & Steptoe, 2009; Klaassens, Giltay, van Veen, Veen & Zitman, 2010), eine stärkere Cortisol-suppression nach Dexamethasongabe (de Kloet, Vermetten, Heijnen, Geuze, Lentjes & Westensberg, 2007) und ein niedrigeres Cortisol-tagesprofil im Vergleich zu Nicht-Traumatisierten berichtet (Klaassens et al., 2010). Als Ursache einer abgeschwächten Cortisolsekretion bei PTBS-Patienten wird eine gesteigerte Sensitivität von GC-Rezeptoren gegenüber dem negativen Feedback des zirkulierenden Cortisols vermutet (vgl. Howell & Muglia, 2006).

Jedoch gibt es auch (wenige) gegensätzliche Befunde für den Zusammenhang zwischen Traumatisierung und Cortisolregulation, denen zufolge Patienten mit PTBS verglichen mit traumatisierten Patienten ohne PTBS (bevor, während und nachdem sie imaginativ mit dem Trauma konfrontiert wurden) einen stärkeren Cortisolanstieg (Elzinga, Schmah, Vermetten, van Dyck & Bremner, 2003) oder einen gegenüber nichttraumatisierten Personen erhöhten Cortisolspiegel im 24-Stunden-Sammelurin aufwiesen (z. B. Pitman & Orr, 1990; Maes, Lin, Bonaccorso, van Hunsel, Van Gastel, Delmeire et al., 1998). Diese widersprüchlichen Befunde führen Yehuda und Mitarbeiter (1993b) nach Durchsicht einiger Studien auf methodische Mängel (z. B. die Studie von Pitman & Orr betreffend) und insbesondere die Rahmenbedingung der jeweiligen Untersuchung zurück. So zeigen Studien offenbar für Traumatisierte unter Baselinebedingungen eine geringere Cortisolausschüttung und unter akuten Stressbedingungen (die oftmals eine Symptomexazerbation bewirken) erhöhte Cortisollevel (Yehuda et al., 1993b). Demnach liegt der PTBS vermutlich eine bidirektionale Cortisolsekretion zugrunde, die ihrerseits für eine dynamische Stressreaktivität bei diesem Störungsbild spricht (ebd.).

Die Annahme einer dynamischen Stressreaktivität bei PTBS ist zudem mit der erhöhten GC-Anzahl bei Traumatisierten vereinbar, die als eine höhere Negativfeedback-Sensitivität möglicherweise der Modulation eines vorübergehenden Cortisolanstiegs (als Reaktion auf akuten Stress) im Sinne einer „quicker recovery“ dient (ebd., S. 290). Nicht zuletzt scheint die Cortisolsekretion bei PTBS, abgesehen von den Untersuchungsbedingungen, auch je nach Art des Stressors (neuartig versus bekannt) und der Symptomatik (akut versus abklingend) während der Messung zu variieren (ebd.).

HHNA-Aktivität und Stressverarbeitung:

Individuen unterscheiden sich nach der transaktionalen Stresstheorie von Lazarus nicht nur dadurch, was sie als Stressoren erleben (primary appraisal) bzw. wie stark ihre Belastung durch bestimmte stressreiche Ereignisse ist (Stressempfindlichkeit), sondern mitunter auch durch die Art und Weise, wie sie auf Stress reagieren bzw. welche Strategien sie zur Bewältigung des Stressors wählen (secondary appraisal) (Lazarus, 1991; Folkman et al., 1986; Lecic-Tosevski et al., 2011; vgl. Kap. 2.1). Die vielfältigen für eine Stressverarbeitung einsetzbaren Strategien lassen sich entweder eher adaptivem (z. B. positive Selbstinstruktion, Situationskontrolle, Reaktionskontrolle) oder eher maladaptivem Coping (z. B. Flucht, Resignation, Leugnung) zuordnen, wengleich sich erst vor dem Hintergrund der jeweiligen Belastungssituation bzw. der individuellen Umstände herausstellt, ob eine gewählte Bewältigungsstrategie tatsächlich adaptiv ist (vgl. Erdmann & Janke, 2008). Demnach kann augenscheinlich funktionales Coping im Einzelfall auch maladaptiv sein: So ist etwa der Versuch, eine Situation durch Planung und Umsetzung zu kontrollieren, bei unvermeidlichem und nicht auflösbarem Stress (z. B. eine drohende Gefahr im Sinne einer Naturkatastrophe, wie unaufhaltsames Hochwasser) vermutlich dysfunktional. Das Individuum wendet unter diesen Stressbedingungen (z. B. das eigene Haus vor der Überflutung bewahren zu wollen) vergebens Energie auf, um dann doch unweigerlich zu scheitern. Flucht oder Vermeidung, die sich in wieder anderen Situationen (z. B. bei zwischenmenschlichen Konflikten, Prüfungen oder unrealistischer/phobischer Angst) zumindest langfristig ungünstig auswirken, sind in diesem Fall funktionaler.

Wenn nun die HHNA die Stressreaktion reguliert (vgl. Kapitel 2.3.2) bzw. das Stresshormon Cortisol ein Bindeglied zwischen Psyche und dem Körper darstellt (Kirschbaum, 2001), kommt die Frage auf, inwieweit psychologische Aspekte der Stressreaktion (z. B. kognitive Bewertungsprozesse zur Wahl von Copingstrategien) und die physiologische Stressreaktion

(z. B. die Cortisolsekretion) miteinander zusammenhängen. In seiner Literaturübersicht schlussfolgerte bereits Mason (1968), dass eine erhöhte Anzahl von Cortisolmetaboliten (17-Hydroxycorticosteroid, 17-OHCS) möglicherweise das Resultat einer antizipierten Copingleistung darstelle. Genco, Ho, Kopman, Grossi, Dunford und Tedesco (1998) zeigten zudem, dass psychisch belastete Paradontosepatienten, die zu mehr emotionsfokussierter Stressverarbeitung neigen, signifikant höhere Speichelcortisollevel aufwiesen als Patienten mit geringerer psychischer und paradontaler Belastung sowie schwächerer Tendenz zu emotionsfokussiertem Coping. Darüber hinaus konnte eine positive Assoziation zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien („behavioral disengagement“) und einer anhaltend erhöhten Cortisolsekretion beobachtet werden (Tull, Sheu, Butler & Cornelious, 2005). In einer niederländischen Studie, die bei 381 gesunden Erwachsenen den Zusammenhang zwischen einer Vielzahl von Persönlichkeitsmerkmalen und der HHNA-Aktivität untersuchte, wurde des Weiteren für Hoffnungslosigkeit (eine ungünstige, kognitive Bewältigungsstrategie gegen Traurigkeit) eine positive Assoziation mit der CAR festgestellt (van Santen, Vreeburg, van der Does, Spinhoven, Zitman & Penninx, 2011).

Hingegen geht eine ausgeprägte Fähigkeit, Entscheidungen zu fällen (als eine positive Copingstrategie), bei Frauen mit einem niedrigeren Cortisollevel einher (Santos-Ruiz, Garcia-Rios, Fernandez-Sanchez, Perez-Garcia, Muñoz-García & Peralta-Ramirez, 2012). Dabei hat adaptives Coping vermutlich nicht nur einseitig einen positiven Einfluss auf die Cortisolsekretion. Stattdessen scheint sich ein *stark* erhöhtes Cortisollevel (im oberen Bereich) auch negativ auf die spätere Fähigkeit zur Entscheidungsfindung auszuwirken (van den Bos, Harteveld & Stoop, 2009). Demgegenüber kann die Förderung von kognitivem Coping und Kontrollerleben die Reaktion auf einen pharmakologischen Stressor abschwächen (Abelson, Khan, Liberzon, Erickson & Young, 2008). Ebenso mildert die Inanspruchnahme sozialer Unterstützung (eine positive Copingstrategie) die Cortisolsekretion in (experimentellen) Stresssituationen ab (Heinrichs, Baumgartner, Kirschbaum & Ehlert, 2003). Dieser Effekt scheint bei intranasaler Verabreichung des Neuropeptids Oxytocin, das seinerseits vermutlich sowohl für prosoziales Verhalten als auch die zentralnervöse Kontrolle der endokrinen Stressreaktion eine Rolle spielt, sogar noch stärker zu sein (ebd.).

Allerdings kommen einige Studien zu anderen Erkenntnissen: So war der Copingstil in der Studie von van Eck, Nicolsen, Berkhof und Sulon (1996), den diese über die Utrecht Coping List (UCL) nach Schreurs, Tellegen und Willige (1984) erhoben, weder bei Stress unter La-

bor- noch unter Feldbedingungen ein signifikanter Prädiktor für den Cortisolanstieg. Ähnlich fanden Bossert, Berger, Krieg, Schreiber, Junker und Zerssen (1988) keinen Zusammenhang zwischen Coping und HHNA-Reaktivität. Auch in einer Tierstudie, in der Ratten Elektroschocks erhielten, konnte zwar ein positiver Effekt von Coping auf das Verhalten der Tiere, aber kein Einfluss auf deren HHNA-Aktivität nachgewiesen werden (Helmreich, Tylee, Christianson, Kubala, Govindarajan, O'Neill et al., 2012). Darüber hinaus zeigten Personen, die Selbstberichten zufolge zu maladaptivem Coping (Vermeidung) tendieren, in der Studie von Hori, Ozeki, Teraishi, Matsuo, Kawamoto, Kinoshita et al. (2010) sogar eine abgeschwächte Cortisolreaktion.

Hintergrund der bisher eher uneinheitlichen Befundlage mag mitunter die eingangs erwähnte Kontextabhängigkeit der Funktionalität eines Copingstils sein. Etwa stellen Gunlicks-Stoessel und Powers (2009) fest, dass das Bedürfnis nach sozialer Unterstützung, das grundsätzlich als eine adaptive Stressverarbeitungsstrategie betrachtet wird, zu einer erhöhten Stressreaktivität führt (und damit zu einer dysfunktionalen Strategie wird), wenn es während eines partnerschaftlichen Konflikts gegenüber dem Partner besteht. Vergleichbar ist auch der Befund eines negativen Zusammenhangs zwischen Cortisolsekretion und emotionsfokussierten Copingstrategien (z. B. tröstende Gedanken) bei andauerndem und unkontrollierbarem mentalen Stress (verschiedene Denkaufgaben) (Bohnen, Nicolsen, Sulon & Jolles, 1991), der nahelegt, dass dieses ansonsten oftmals ungünstige Copingverhalten in speziell dieser Stresssituation sinnvoll zu sein scheint.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die bisherigen Befunde hinsichtlich einer Assoziation zwischen HHNA-Aktivität und Stressverarbeitung insgesamt uneinheitlich sind, jedoch tendenziell darauf hindeuten, dass adaptives Coping mit einer reduzierten und maladaptives Coping mit einer erhöhten HHNA-Aktivität einhergeht.

2.4.2 Assoziation von Alltagsstressbelastung, kritischen Lebensereignissen und Coping

Alltagsstressbelastung und kritische Lebensereignisse (Traumata):

Für den Zusammenhang von kritischen Lebensereignissen und Belastung durch Alltagsstress, erscheint es plausibel, bei Personen, die in Kindheit oder Jugend einer massiven Stressbelastung ausgesetzt waren, in der Folge von einer höheren Empfindlichkeit gegenüber Stress aus-

zugehen – insbesondere, wenn es sich bei den früheren Erfahrungen etwa um traumatische Erlebnisse handelt. Wie bereits in Kapitel 2.4.1 dargestellt, nehmen auch Yehuda und Mitarbeiter für Patienten mit einer PTBS eine gesteigerte (endokrine) Empfindlichkeit in akuten Stresssituationen an (Yehuda et al., 1993b). Damit im Einklang konnten Glaser, van Os, Portegijs und Myin-Germeys (2006) anhand einer Stichprobe von 90 Patienten, die häufig den Allgemeinarzt aufsuchten und von denen 29 Kindheitstraumata aufwiesen, bestätigen, dass vor allem Patienten mit frühen Kindheitstraumata (vor dem 10. Lebensjahr) eine vergleichsweise größere emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren (in Form eines negativen Affekts) zeigen. Um die Entstehung einer erhöhten (Alltags-)Stressempfindlichkeit bei psychotischen Patienten zu erklären, entwickelte die Maastrichter Arbeitsgruppe um Myin-Germeys und van Os in Anlehnung an Kanner et al. (1981) und Eckenrode (1984) einen ätiologischen Ansatz, der ebenfalls auf eine besondere Bedeutung kritischer Lebensereignisse rekurriert (Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys et al., 2005). Dieser Ansatz wird in den Kapiteln 4.2.2.1 und 4.2.2.2 unter den Begriffen „behavioural Sensitization“ und „affective Pathway to Psychosis“ näher ausgeführt.

Alltagsstressbelastung und Stressverarbeitung:

Ein Reiz wird erst dann zum Stressor, wenn dieser die Stressbewältigungsfertigkeiten eines Individuums stark beansprucht oder gar übersteigt (Folkman & Lazarus, 1984). Dementsprechend sollte adaptives Coping, welches eine Veränderung der Belastungssituation im Sinne einer Stressreduktion herbeiführt, mit einer geringeren, und maladaptives Coping, das keine Verbesserung bewirkt, mit einer größeren Stressbelastung einhergehen. Diese Annahme bestätigten auch Traue, Hrabal und Kosarz (2000) bei der Validierung ihres Alltagsbelastungsfragebogens (ABF). Bei einer klinischen Stichprobe fanden sie einen eindeutigen, positiven Zusammenhang zwischen Alltagsstressbelastung und negativen Stressverarbeitungsstrategien sowie einen negativen Zusammenhang zwischen der Belastung durch alltäglichen Stress und einigen positiven Copingstrategien nach dem Stressverarbeitungsfragebogen (SVF) von Erdmann, Erdmann und Kallus (1985) (Traue et al., 2000).

Kritische Lebensereignisse (Traumata) und Stressverarbeitung:

Legt man hinsichtlich des Zusammenhangs von kritischen Lebensereignissen und habitueller Stressbewältigung die (neben anderen) allgemein anerkannten Kennzeichen einer PTBS im

Sinne der sogenannten *Symptom-Trias* der PTBS (Wiedererleben/Intrusionen: re-experience; Vermeidung/reduzierte emotionale Reagibilität: avoidance/numbing; vegetative Übererregtheit: increased arousal) zugrunde (z. B. American Psychiatric Association, 2000, 2013; Leiner, Kearns, Jackson, Astin & Rothbaum, 2012), implizieren bereits diese Kriterien, dass traumatisierte Patienten eine ganz bestimmte Copingstrategie anwenden, und zwar *Vermeidung*. Für die Entstehung maladaptiver Copingstrategien nehmen Mueser, Rosenberg, Goodman und Trumbette (2002) an, dass eine frühe Traumatisierung, insbesondere wenn sie innerhalb der Familie passiert und somit eine PTBS begünstigt, den Erwerb adaptiver Copingskills hemmt. So scheint sich etwa die Art und Weise, wie Individuen traumatische Ereignisse bewerten, auf die emotionalen Reaktionen, Copingstrategien und schließlich auf die Anpassung an zukünftige belastende Ereignisse auszuwirken (Sherrer, 2011). Darüber hinaus postulieren Ehlers und Clark (2000), dass posttraumatische Selbstbeobachtung negative Gedanken über die eigene Person und die Welt provoziert, die ihrerseits wiederum negative Emotionen zur Folge haben und dadurch unter Umständen die Entstehung einer PTBS ermöglichen (vgl. Sherrer, 2011).

Den Verlauf einer Traumafolgestörung betreffend, belegt die bisherige Forschung *vice versa* ebenso einen wichtigen Einfluss des Copingstils. So konnte vielfach gezeigt werden, dass Annäherungscoping im Gegensatz zu Vermeidungscoping mit einem besseren Outcome der PTBS assoziiert ist (vgl. Tiet, Rosen, Cavella, Moos, Finney & Yesavage, 2012). Inzwischen wurde in einigen wenigen aktuellen Studien zudem der Zusammenhang zwischen vermeidendem Coping und der PTBS-Symptomschwere während und nach der Traumabehandlung untersucht (vgl. Badour, Blonigen, Boden, Feldner & Bonn-Miller, 2012). Allerdings sind die Befunde hier zum Teil widersprüchlich. Während bei Leiner et al. (2012) in einer Stichprobe von Frauen mit PTBS nach Vergewaltigung vermeidendes Coping vor einer Traumatherapie negativ mit der PTBS-Schwere nach der Behandlung assoziiert ist – selbst wenn vermeidende Symptome der PTBS aus der Analyse ausgeschlossen wurden –, berichten Badour et al. (2012) in einer Längsschnittstudie mit 1073 Veteranen mit PTBS einen positiven Zusammenhang zwischen vermeidendem Coping zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme und schwereren PTBS-Symptomen bei Entlassung. Darüber hinaus war die Symptomschwere bei Entlassung wiederum ein Prädiktor für Vermeidungsverhalten in Follow-up-Untersuchungen (ebd.). Ähnlich fanden auch Tiet et al. (2006) für Veteranen, die im Vorfeld mindestens eine Therapiesitzung im *Veterans Affairs Health System* wahrgenommen hatten, dass kognitive Vermeidung eine schwerere PTBS-Symptomatik – und umgekehrt eine schwerere PTBS-Symptomatik

Vermeidungsverhalten zehn Monate später – vorhersagt. Im Gegensatz dazu ging Annäherungscoping mit einem höheren familiären und sozialen Funktionsniveau einher (ebd.).

Wenn auch die Befunde zum Zusammenhang zwischen Stressverarbeitung und Traumata nicht immer konsistent sind, legen sie dennoch insgesamt eine besondere Bedeutung von Vermeidungscoping bei Traumatisierten nahe. Hinzu kommt, dass für frühere Entwicklungsphasen auch die Annahme einer umgekehrten Einflussrichtung – von unzureichenden Copingfertigkeiten auf die Entstehung von Traumata – plausibel erscheint.

3. Schizophrenie

3.1 Psychose und schizophrene Störungen – Begriffsbestimmung

Bei dem Begriff „Psychose“ handelt es sich nach heutiger Auffassung um einen Oberbegriff für verschiedene, schwere psychische Erkrankungen, denen der (vorübergehende) Verlust des Realitätsbezugs gemein ist. Betroffene zeigen einen Verlust der inneren Struktur, Störungen im Bereich der Wahrnehmung, des Erlebens sowie des Fühlens und Denkens. Dem Psychosebegriff werden insbesondere die Schizophrenie, die schizoaffectiven Störungen sowie die Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis subsumiert. Des Weiteren umfasst er organische, affektive und substanzinduzierte Psychosen. Die vorliegende Arbeit geht im Folgenden in ihrer Darstellung näher auf die nichtorganischen Psychosen, insbesondere die Schizophrenie ein.

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende, chronische Erkrankung, die für den Betroffenen und seine Angehörigen verheerende Folgen hat. Der Begriff „Schizophrenie“ ist aus den griechischen Wörtern „schizein“ (σχίζειν) für spalten und „phrēn, phren-“ (φρήν, φρεν-) für Seele bzw. Gemüt abgeleitet. Die Schizophrenie hat als eine chronische Erkrankung nicht nur weitreichende Konsequenzen für Betroffene und deren Familien, sondern aufgrund der hohen Behandlungs- und Folgekosten ebenso Auswirkungen auf die Gesellschaft (Kissling, Höffler, Seemann, Müller, Rüther, Trenckmann et al., 1999). Das Wort „Schizophrenie“ wurde erstmals vom Schweizer Psychiater Eugen Bleuler eingeführt, der die Schizophrenie 1911 in seinem Werk „Dementia Praecox, oder Gruppe der Schizophrenien“ näher beschrieb (Bleuler, 1911). Bleuler bezog sich bei der Definition der endogenen Psychosen auf die Arbeiten des deutschen Psychiaters Emil Kraepelin, der die klinischen Ausprägungen „Dementia katatonica“ (mit psychomotorischer Störung), „Dementia hebephrenica“ (mit Störungen des affektiven Ausdrucks) und „Dementia paranoides“ (mit Wahn und Halluzination) in dem Konzept „Dementia praecox“ vereinigte (Kraepelin, 1899). Kraepelin lehnte sich dabei wiederum an die von den deutschen Psychiatern Kahlbaum (1828-1899) und Hecker (1843-1909) eingeführten Begriffe „Katatonie“ und „Hebephrenie“ an. Darüber hinaus grenzte Kraepelin die Schizophrenie von den affektiven Störungen „Manie“ und „Melancholie“ ab (Kraepelin, 1899). Ähnlich wie Griesinger (1845) nahm Kraepelin eine organische Verursachung der

Schizophrenie (auf Zellebene) an und postulierte einen chronischen Verlauf der Schizophrenie mit folgenden typischen Symptomen: Verstandesabnahme, Gemütsabstumpfung und Einbußen an Willensfestigkeit und Tatkraft. Da Kraepelin feststellte, dass diese chronischen Symptome auch ohne die drei postulierten Typen von *Dementia praecox* auftreten können, führte er zusätzlich den Begriff „*Dementia simplex*“ ein. Diese benannte Bleuler (1911) in *Schizophrenia simplex* um, die noch heute in der aktuellen Version der ICD, der ICD-10, verankert ist. Anders als Kraepelin hielt Bleuler (1911) einen positiven Verlauf dieser Erkrankung für möglich und widmete sich daher zudem der Erforschung der Entstehung bzw. des Frühverlaufs der *Dementia praecox*. Dabei beschrieb er auch die sogenannte *latente* Schizophrenie mit dauerhaft subklinischen Symptomen (ebd.), die heute im ICD-10 als *Schizotypie* neben Schizophrenie und der wahnhaften Störung aufgeführt bzw. im *Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen* (DSM-V, American Psychiatric Association, 2013) als *schizotypische Persönlichkeitsstörung* aufgenommen ist.

Bleuler, der anders als seine Vorreiter, die psychologische Dimension der Psychose hervorhob, prägte 1912 den Begriff „Autismus“ als zentrales Symptom der Schizophrenie. Es sollte seine Definition der Schizophrenie als Störung im Denken und Fühlen und einem damit einhergehenden Realitätsverlust unterstreichen. Hinsichtlich der Bleulerschen Schizophreniesymptome spricht man auch von den *vier großen A der Schizophrenie* (vgl. z. B. Rettenbach, 2007). Diese beinhalten die Symptome Autismus (Loslösung von der Realität), Assoziationsstörung (z. B. Gedankensperrung und Zerfahrenheit), Affektstörung (melancholische und manische Symptome) und Ambivalenz (ebd.). Diese vier Symptome subsumierte Bleuler (1911) neben Störungen des Willens, Handelns und Erlebens sowie Störungen der eigenen Persönlichkeit den Grundsymptomen der Schizophrenie, die er wiederum von sogenannten akzessorischen Symptomen, wie Sinnestäuschungen (Halluzinationen), Wahnideen, Gedächtnisstörungen, Katatonie und Eigenheiten von Schrift und Sprache, unterschied.

Schneider (1939) definierte die Schizophrenie ebenso phänomenologisch über die für sie typischen Symptome und unterschied diesbezüglich *Symptome ersten Ranges* (Wahnwahrnehmung, Gedankenlautwerden, Gedankenentzug, Gedankeneingebung und dialogisierende akustische Halluzinationen) von *Symptomen zweiten Ranges* (Wahneinfall, sonstige Halluzinationen, wie Zönästhesien, und Affektveränderungen). Die heutige Diagnostik schizophrener Störungen differenziert in Anlehnung an die Unterscheidung zwischen positiven und negativen Hirnfehlfunktionen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (Hughlings-

Jackson, 1931) zwischen *positiven* und *negativen* Symptomen der Schizophrenie (Andreasen, 1982; Andreasen & Flaum, 1991). Schon Kraepelin (1919) stellte fest, dass es bei Schizophrenen zwei große Gruppen von Symptomen gibt: zum einen Symptome, die produktiver bzw. florider Natur sind und zum anderen Symptome, die durch Verluste oder Defizite gekennzeichnet sind (vgl. Andreasen & Flaum, 1990). Positivsymptomen werden insbesondere ungewöhnliche Denkinhalte bzw. wahnhafte Ideen, Abweichungen in der Wahrnehmung bzw. Halluzinationen, konzeptuelle Desorganisation bzw. Störungen im Denken, Ich-Störungen und psychomotorische Erregung untergeordnet. Demgegenüber zählen Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörung, Alogie, Apathie, Asozialität (sozialer Rückzug) und Anhedonie zur Negativsymptomatik.

3.2 Diagnostik der Schizophrenie

Für die Diagnose der Schizophrenie werden in Deutschland zwei Diagnosesysteme herangezogen. Eines davon ist die bereits erwähnte ICD, die erstmals 1948 von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) herausgegeben wurde. Für die Verschlüsselung in Deutschland ist aktuell die zehnte Version (ICD-10, German Modification) in der Version 2013 verbindlich. Neben der ICD-10 ist das DSM, das 1952 von der American Psychiatric Association (APA) entwickelt wurde, in seiner derzeit fünften Version, dem DSM-V, das in Deutschland geläufigste Klassifikationssystem (APA, 2013). ICD-10 und die bis vor Kurzem gültige vierte Auflage des DSM sind jeweils multiaxiale Diagnosesysteme, die psychische Störungen deskriptiv-phänomenologisch klassifizieren und eine kriteriumsbezogene und operationalisierbare Diagnosestellung ermöglichen sollen (vgl. Rettenbach, 2007). Eine besondere Neuerung der kürzlich erschienenen fünften Version des DSM ist seine Reduktion auf nur noch eine Achse. Bei näherer Betrachtung wird deutlich, dass es sich im Hinblick auf die Schizophreniekriterien beider Klassifikationssysteme weitgehend um die bereits von Kraepelin, Bleuler und Schneider beschriebenen Symptome handelt.

In den folgenden beiden Unterkapiteln werden die Diagnosekriterien der Schizophrenie und schizotypen Störung (ICD-10) bzw. schizotypischen Persönlichkeitsstörung (DSM-IV) zunächst nach dem ICD-10 (Kap. 3.2.1) und anschließend nach dem DSM-IV (Kap. 3.2.2)

dargestellt. Zwar stützt sich die Diagnostik der vorliegende Arbeit auf das DSM-IV, etwaige Änderungen bzw. Besonderheiten des DSM-V werden jedoch an geeigneter Stelle benannt.

3.2.1 Diagnostik der Schizophrenie und der schizotypen Störung nach ICD-10

Psychische Störungen, wie die Schizophrenie, sind in der ICD-10 im Kapitel V(F) klassifiziert. Die Schizophrenie (F20.x) wird in diesem Kapitel neben schizotypen (F21) und wahnhaften Störungen (F22) unter der Gruppe F2 aufgeführt. Die sechs Untertypen der Schizophrenie werden dabei über die vierte Stelle kodiert (die paranoide Schizophrenie mit F20.0, die hebephrene Schizophrenie mit F20.1, die katatone Schizophrenie mit F20.3, die postschizophrene Depression mit F20.4, das schizophrene Residuum mit F20.5 und die Schizophrenia simplex mit F20.6). Tabelle 1 stellt die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie dar. Für die Diagnosestellung müssen mindestens eines der vier Kriterien aus der ersten Gruppe oder mindestens zwei Kriterien aus der zweiten Gruppe zutreffen. Darüber hinaus gibt es ein Kriterium für die Schizophrenia simplex, das für die Diagnose mindestens ein Jahr lang vorliegen muss. Für die übrigen Symptome gilt eine Mindestdauer von einem Monat, und zwar unabhängig davon, ob bereits mit einer Behandlung begonnen wurde oder nicht.

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10

Symptom-Gruppe 1	Symptom-Gruppe 2
1 Ich-Störungen, wie Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung.	Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet entweder von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung, oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, täglich für Wochen oder Monate auftretend.
2 Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten (deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen), Wahnwahrnehmungen.	Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt.
3 Kommentierende oder dialogisierende Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen.	Katatone Symptome, wie Erregung, Haltungsstereotypien, wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor.
4 Anhaltender, kulturell unangemessener und bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können, eine religiöse oder politische Persönlichkeit zu sein oder über übermenschliche Kräfte oder Fähigkeiten zu verfügen.	„Negative“ Symptome wie, auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit. Diese Symptome dürfen nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht sein.
Kriterium für Schizophrenia simplex Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Person, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert.	

Die Prodromalphase im Vorfeld einer schizophrenen Ersterkrankung wird in der ICD-10, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, nicht als eigene Diagnose verschlüsselt, zumal sie bis dato als zu unspezifisch galt. Sie wird dort auch nicht als einzelnes Diagnosekriterium für die Schizophrenie berücksichtigt. Eine Diagnose, die dem Frühverlauf einer Schizophrenie als Beschwerdebild phänomenologisch nahe kommt, ist die schizotype Störung, deren Diagnosekriterien Tabelle 2 darstellt. Die Diagnose wird gestellt, wenn drei oder vier der Kriterien über mindestens zwei Jahre, ständig oder episodisch zutrafen, und die Diagnose Schizophrenie früher niemals gestellt wurde. Zusätzliches Gewicht für die Diagnose hat eine Schizophrenie bei einem Verwandten ersten Grades. Allerdings empfiehlt die ICD-10 diese Kategorie nicht zum allgemeinen Gebrauch, da keine klaren Grenzen zur Schizophrenia simplex oder zu den schizoiden oder paranoiden Persönlichkeitsstörungen bestehen.

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien der schizotypen Störung nach ICD-10

1	Inadäquater oder eingeschränkter Affekt (kalt und unnahbar).
2	Seltsame(s), exzentrische(s) oder eigentümliche(s) Verhalten oder Erscheinung.
3	Wenig soziale Bezüge und Tendenz zu sozialem Rückzug.
4	Seltsame Glaubensinhalte und magisches Denken, die das Verhalten beeinflussen und im Widerspruch zu (sub)kulturellen Normen stehen.
5	Misstrauen oder paranoide Ideen.
6	Zwanghaftes Grübeln ohne inneren Widerstand, oft mit dysmorphophoben, sexuellen oder aggressiven Inhalten.
7	Ungewöhnliche Wahrnehmungsinhalte mit Körpergefühlsstörungen oder anderen Illusionen, Depersonalisations- und Derealisationserleben.
8	Denken und Sprache vage, umständlich, metaphorisch gekünstelt, stereotyp oder anders seltsam, ohne ausgeprägte Zerfahrenheit.
9	Gelegentlich vorübergehende quasi-psychotische Episoden mit intensiven Illusionen, akustischen und anderen Halluzinationen und wahnähnlichen Ideen; diese Episoden treten im Allgemeinen ohne äußere Veranlassung auf.

3.2.2 Diagnostik der Schizophrenie und der schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV sowie relevante Änderungen im DSM-V

Das (noch multiaxiale) Klassifikationssystem DSM-IV der APA ordnete die Schizophrenie den sogenannten Achse-I-Störungen (unter Nr. 295) zu, die *klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme* umfassen. Auch hier wurden verschiedene Typen der Schizophrenie verschlüsselt (der desorganisierte Typus mit 295.10, der katatone Typus mit 295.20, der paranoide Typus mit 295.30 und der undifferenzierte Typus mit 295.90). In der aktuellen Ausgabe des DSM, dem DSM-V, identifizieren die diagnostischen Kategorien nun keine Subtypen mehr, da diese sich in der klinischen Praxis als nicht ausreichend stabil und valide erwiesen haben. Frühere Subtypen, wie die Katatonie (DSM-V: F06.1), können nun stattdessen genutzt werden, um neben der Schizophrenie auch psychotische Bedingungen bei schizoaffektiven Psychosen oder aber bei verschiedenen anderen Störungsbildern (z. B. bei der bipolaren Störung, depressiven Störungen oder Störungen, die die neuronale Entwicklung betreffen) zu beschreiben. Zudem verwendet das DSM-V fortan zur Kodierung von psychischen Störungen Buchstaben anstelle von Ziffern und hat sich damit der ICD-10 angepasst. Die Schizophrenie wird im DSM-V etwa mit F20.9 kodiert.

Tabelle 3 stellt die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie nach dem DSM-IV dar, die auch in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kamen. Die Diagnosestellung erfolgt beim DSM-IV unter Berücksichtigung von sechs Kriterien (charakteristische Symptome, soziale/berufliche Leistungseinbußen, Dauer, Ausschluss einer schizoaffektiven oder affektiven Störung sowie Ausschluss von Substanzeinfluss/medizinischem Krankheitsfaktor, Beziehung zu einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung). Das erste Kriterium (Kriterium A) beinhaltet charakteristische Symptome, von denen mindestens zwei bei fehlender Behandlung die meiste Zeit eines Monats fortbestanden haben müssen. Im Rahmen einer Behandlung dürfen diese jedoch auch für kürzere Zeit auftreten. Eine Ausnahme bilden ein bizarrer Wahn, anhaltende dialogisierende oder kommentierende Stimmen. Sie sind jeweils als alleinige Kriterien für die Diagnose der Schizophrenie ausreichend. Während das ICD-10 für die Symptomkriterien eine Mindestdauer von einem Monat voraussetzt, sieht das DSM-IV – wie auch das DSM-V – vor, dass die Zeichen des Störungsbildes für mindestens eine Dauer von sechs Monaten vorliegen. Unter diese Zeichen fallen neben den charakteristischen Symptomen auch attenuierte, Negativ-, Residual- und Prodromalsymptome. Eine Neuerung gegenüber dem DSM-IV ist, dass das DSM-V die Diagnoseschwelle für die Störung anhebt, indem anders als zuvor (s. Tab. 3 Kriterium A) nun (in jedem Fall) mindestens zwei der spezifizierten Symptome vorliegen müssen (APA, 2013).

Tabelle 3. Diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach DSM-IV

A	Charakteristische Symptome: Mindestens zwei der folgenden Symptome müssen für einen Monat oder länger bestehen (bei erfolgreicher Behandlung ggf. auch weniger): (1) Wahn, (2) Halluzinationen, (3) desorganisierte Sprechweise (z. B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit), (4) grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, (5) negative Symptome, d. h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche. Nur ein Kriterium A ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder die Halluzinationen aus einer kommentierenden Stimme oder aus einem Dialog bestehen.
B	Soziale/berufliche Leistungseinbußen: Einer oder mehrere Funktionsbereiche, wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge, sind seit Beginn der Störung deutlich unter dem früheren Niveau (oder falls der Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz liegt, wird das zu erwartende Niveau nicht erreicht).
C	Dauer: Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Dabei müssen A-Kriterium-Symptome (floride Symptome) über einen Monat vorhanden sein (bei Behandlung ggf. auch weniger). Es kann aber auch prodromale oder residuale Perioden mit ausschließlich negativen Symptomen geben. A-Kriterium-Symptome können sich darüber hinaus auch in einer abgeschwächten Form manifestieren (z. B. seltsame Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse).
D	Ausschluss von schizoaffektiver und affektiver Störung: Es ist keine Major-depressive Episode und keine manische oder gemischte Episode gemeinsam mit floriden Symptomen aufgetreten. Falls eine affektive Episode aufgetreten ist, war ihre Gesamtdauer im Verhältnis zur floriden und residuellen Phase kurz.
E	Ausschluss von Substanzeinfluss/medizinischem Krankheitsfaktor: Es besteht keine körperliche oder substanzinduzierte Ursache für das Störungsbild.
F	Beziehung zu einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung: Bei einer Vorgeschichte mit tiefgreifender Entwicklungsstörung wird die Diagnose Schizophrenie nur dann vergeben, wenn einen Monat lang (bei Behandlung ggf. auch weniger) ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen auftreten.

Anders als in der ICD-10 wird die schizotypische Störung im DSM-IV (301.22) nicht der Schizophrenie, sondern den Persönlichkeitsstörungen zugeordnet. Während sie im multiaxialen DSM-IV noch auf Achse-II aufgeführt wird, die Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung umfasst, fällt sie im einachsigen DSM-V unter die Rubrik „Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders“ (DSM-V, S. 87-122). Sie wird dort mit F21 kodiert, jedoch erst weiter hinten (DSM-V, S. 655-659) unter der Rubrik „Personality Disorders“ im Detail erläutert. In Tabelle 4 sind die diagnostischen Kriterien nach dem DSM-IV aufgeführt, die sich an Vorschlägen von Spitzer, Endicott und Gibbon (1979) anlehnen und die für die Diagnose der schizotypischen Störung in der vorliegenden Arbeit Anwendung fanden. Von den

insgesamt neun Kriterien müssen mindestens fünf als nachweislich überdauernde Persönlichkeitsmerkmale vorhanden sein.

Tabelle 4. Diagnostische Kriterien der schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV

Kriterium A: Ein tiefgreifendes Muster sozialer und zwischenmenschlicher Defizite, das durch mangelnde Fähigkeit zu engen Beziehungen oder akutes Unbehagen darin gekennzeichnet ist. Weiterhin treten Verzerrungen der Wahrnehmung oder des Denkens und eigentümliches Verhalten auf. Die Störung beginnt im frühen Erwachsenenalter und zeigt sich in verschiedenen Situationen. Wenigstens fünf der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:	
1	Beziehungsideen (jedoch kein Beziehungswahn).
2	Seltsame Überzeugungen oder magische Denkinhalte, die das Verhalten beeinflussen und nicht mit den Normen der jeweiligen subkulturellen Gruppe übereinstimmen.
3	Ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrungen einschließlich körperbezogener Illusionen.
4	Seltsame Denk- und Sprechweise.
5	Argwohn, paranoide Vorstellungen.
6	Inadäquater oder eingeschränkter Affekt.
7	Seltsame(s), exzentrische(s) oder merkwürdige(s) Verhalten oder äußere Erscheinung.
8	Mangel an engen Freunden oder Vertrauten außer Verwandten ersten Grades.
9	Ausgeprägte soziale Angst, die nicht mit zunehmender Vertrautheit abnimmt und die eher mit paranoiden Befürchtungen als mit negativer Selbstbeurteilung zusammenhängt.
Kriterium B: Die Störung tritt nicht ausschließlich im Verlauf einer Schizophrenie, einer affektiven Störung mit psychotischen Merkmalen, einer anderen psychotischen Störung oder tiefgreifenden Entwicklungsstörung auf.	

Neben der offensichtlichen Ähnlichkeit zwischen der schizotypen Störung der ICD-10 und der schizotypischen Persönlichkeitsstörung des DSM-IV bzw. DSM-V postulieren beide Diagnosesysteme zudem ein erhöhtes Psychoserisiko bei Vorliegen dieser Beschwerdebilder.

3.3 Epidemiologie und Verlauf schizophrener Störungen

Epidemiologische Studien belegen für die Schizophrenie (ausgehend von den ICD-9-Kriterien) weltweit eine Lebenszeitprävalenz von 0,5 bis 1,72% (International Pilot Study of Schizophrenia, WHO, 1973). Aufgrund der international vergleichbaren Auftretenswahrscheinlichkeit stellt die Schizophrenie eine weitgehend kulturunabhängige Störung dar (WHO, 1973). Hinsichtlich der Verursachung schizophrener Erkrankungen wird der Genetik eine wichtige Rolle zugesprochen. Es wird geschätzt, dass schizophrene Psychosen zu etwa 60 bis 90% ver-

erbbar sind (McGuffin, Farmer, Gottesman, Murray & Reveley, 1984; Gottesman, 1991; Kendler, 2002) und die Erkrankungs-wahrscheinlichkeit mit steigendem Verwandtschaftsgrad und der Anzahl erkrankter Verwandter zunimmt (Keshavan, Diwadkar, Montrose, Rajarethinam & Sweeney, 2005). Mit einer Inzidenzrate von 1,5 bis 4,2% im Jahr (Jablensky, Sartorius, Ernberg, Anker, Korten, Cooper et al., 1992) handelt es sich bei der Schizophrenie um eine eher seltene Erkrankung. Sie tritt meist erstmals im jungen Erwachsenenalter auf (APA, 1997). In einer vergleichenden Studie der WHO war mehr als die Hälfte der Patienten bei Ersterkrankung unter 35 Jahre alt (Jablensky et al., 1992), wobei das Ersterkrankungsalter bei Frauen im Allgemeinen etwas höher liegt als bei Männern (Castle, Sham, Wesseley & Murray, 1994; Häfner, an der Heiden, Behrens, Gattaz, Hambrecht, Löffler et al., 1998; Leung & Chue, 2000). Zudem weisen Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel im Alter von 45 bis 79 Jahren auf (Häfner, Maurer, Löffler & Riecher-Rössler, 1993a). Als ursächlich für die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Hinblick auf das Ersterkrankungsalter wird der protektive Effekt von Östrogen diskutiert (z. B. Häfner et al., 1993a; Häfner, Riecher-Rössler, an der Heiden, Maurer, Fätkenheuer & Löffler, 1993b; Riecher-Rössler, Häfner, Dütsch-Strobel, Oster, Stumbaum, van Gülick-Bailer et al., 1994; Kulkarni, Riedel, de Castella, Fitzgerald, Rolfe, Taffe et al., 2001; Stevens, 2002; Halbreich & Kahn, 2003), zumal eine früher eintretende Menarche mit einem späteren Erkrankungsbeginn assoziiert zu sein scheint (Cohen, Seeman, Gotowiec & Kopala, 1999).

Längsschnittstudien belegen für schizophrene Störungen einen ausgesprochen heterogenen und verglichen mit anderen Erkrankungen insgesamt ungünstigeren Langzeitverlauf (z. B. WHO, 1973; Mason, Harrison, Glazebrook, Medley & Croudace, 1996; Wiersma, Nienhuis, Slooff & Giel, 1998). Bei etwa einem Drittel der Patienten gestaltet sich der Verlauf chronisch (Klosterkötter, 1998). Beispielsweise konnten Wiersma et al. (1998) bei 82 psychotischen Patienten (ohne affektive Psychose) beobachten, dass ca. 2/3 innerhalb von 15 Jahren mindestens einen Rückfall zu verzeichnen hatten, der bei einem von sechs Patienten nicht remittierte. Darüber hinaus hatte einer von sieben Patienten durchschnittlich sechs Jahre nach Ersterkrankung mindestens eine Episode mit schizoaffektiven Symptomen erlitten (ebd.). Gravierend ist darüber hinaus eine mit rund 10% hohe Suizidrate für schizophrene Störungen.

Der langfristige Krankheitsverlauf ist bei Männern tendenziell ungünstiger als bei Frauen (Navarro, van Os, Jones & Murray, 1996). Dies lässt sich womöglich darauf zurückführen, dass bei Männern der soziale Abstieg (und die damit einhergehende defizitäre soziale Anpas-

sung) durch den früheren Krankheitsbeginn schon früher einsetzt. Männer weisen zudem ein niedrigeres prämorbid Funktionsniveau auf (z. B. Childers & Harding, 1990; McGlashan & Bardenstein, 1990; Foerster, Lewis, Owen & Murray, 1991; Chaves, Seeman, Mari & Maluf, 1993; Norman, Malla, Manchanda & Townsend, 2005), das sich vermutlich ebenfalls aus dem früheren Krankheitsbeginn ergibt (Ochoa, Usall, Cobo, Labad & Kulkarni, 2012).

In etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle geht der Erstmanifestation einer Psychose eine fünf Jahre andauernde Vorphase (Prodromalphase) mit unspezifischen, nicht psychotischen Symptomen (z. B. Angst, Depression, kognitive Störungen, Negativsymptome, sozialer Rückzug) voraus (Häfner, Riecher-Rössler, Maurer, Fätkenheuer & Löffler, 1992; Häfner, Nowotny, Löffler, an der Heiden & Maurer, 1995a). Darüber hinaus zeigt sich in der Regel bereits vor der Manifestation erster Positivsymptome bei den Betroffenen ein sozialer Abstieg (Häfner et al., 1995). Etwa 1,1 Jahre vor dem Maximum der Positivsymptomatik, die meist mit der Ersthospitalisierung einhergeht, zeigen sich in der präpsychotischen Phase erste psychotische Symptome (ebd.). Dabei kommt es in dieser Phase vergleichsweise schnell zu einem raschen Anstieg der Positivsymptomatik (vgl. Abb. 3).

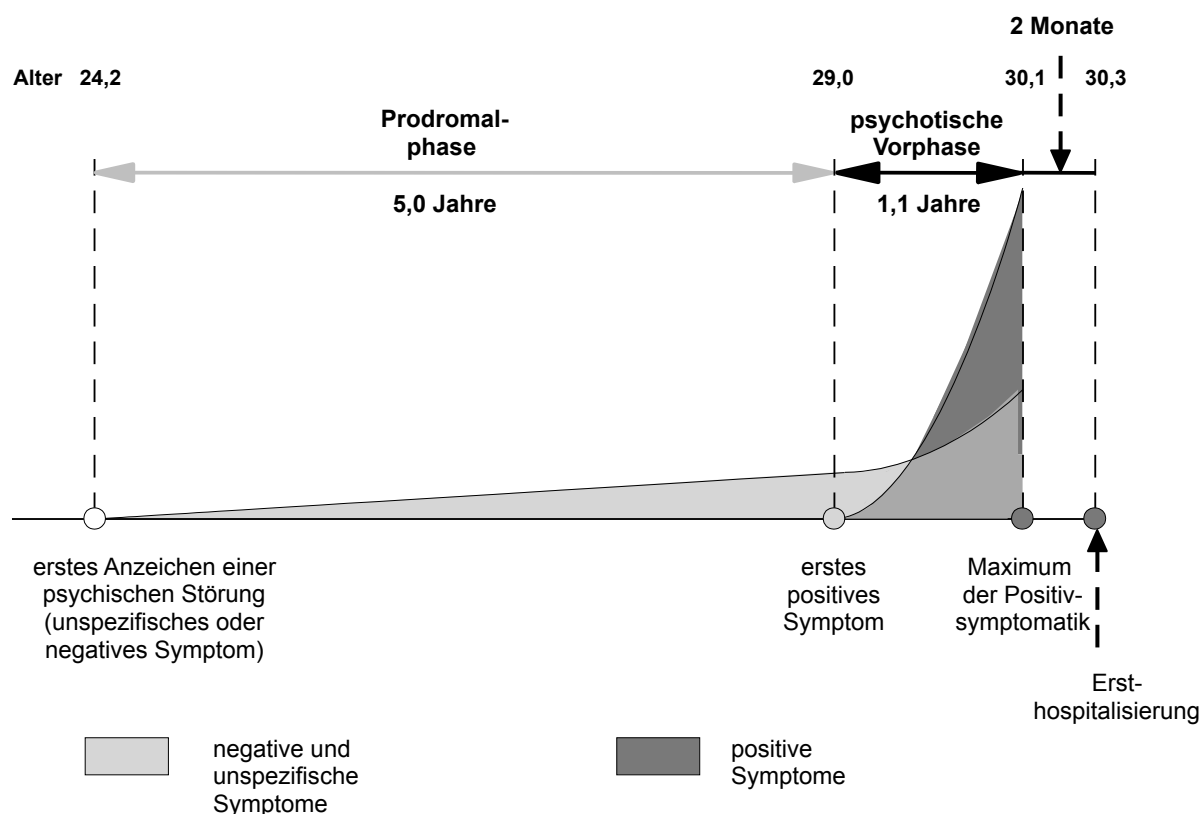


Abbildung 3. Frühverlauf schizophrener Störungen (modifiziert in Anlehnung an Häfner, Maurer, Löffler, Bustamante, an der Heiden, Riecher-Rössler et al., 1995b, S. 53)

Bedauerlicherweise deuten zahlreiche Studien darauf hin, dass Diagnostik und Behandlung trotz der inzwischen bekannten mehrjährigen prodromalen Phase meist viel später einsetzen (u. a. Häfner et al., 1993a; McGorry, Edwards, Mihalopoulos, Harrigan & Jackson, 1996; Beiser, Erickson, Fleming & Iacono, 1993). So verstreichen etwa drei bis sieben Jahre vom Beginn der Prodromalphase und etwa ein bis fast vier Jahre vom Beginn der psychotischen Vorphase an gerechnet bis zur Erstdiagnose und Behandlung (Riecher-Rössler, 1999). Dies ist insofern gravierend, als dass eine Verzögerung in der Behandlung weitreichende Folgen hat (Marshall, Lewis, Lockwood, Drake, Jones & Corudace, 2005; Perkins, Gu, Boteva & Lieberman, 2005): sowohl für den Betroffenen im Sinne einer verzögerten oder unvollständigen Symptomremission (McGorry et al., 1996) und einer schlechteren Prognose (McGlashan, 1999) als auch für die Gesellschaft, etwa in Form von höheren Behandlungs- und Folgekosten (McGorry & Edwards, 1997; Marshall et al., 2005). Insbesondere wird der Leidensdruck der Betroffenen mit dem Fortschreiten der Erkrankung größer bzw. die subjektiv erlebte Lebensqualität mit zunehmender Verschlechterung geringer (Cotton, Gleeson, Alvarez-Jimenez & McGorry, 2010). In aktuellen Studien konnte belegt werden, dass bei Ersterkrankten eine größere Symptombelastung (durch depressive, positive, negative und generelle Symptome) mit einer schlechteren Lebensqualität einherzugehen scheint (Wegener, Redoblado-Hodge, Lucas, Fitzgerald, Harris & Brennan, 2005; Chugh, Rehan, Unni & Sah, 2013). Als ursächlich für die weitreichenden Folgen einer Psychose für den Betroffenen werden mitunter neurotoxische Effekte diskutiert, die eine anhaltende, unbehandelte Psychose möglicherweise mit sich bringt (Cornblatt, Lencz & Kane, 2001; Malla, Bodnar, Loober & Lepage, 2011).

3.4 Ätiologische Gesichtspunkte schizophrener Störungen – das „Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell“ (VSB-Modell)

Zur der Entstehung schizophrener Erkrankungen liegen inzwischen verschiedene ätiologische Modelle vor. Das wohl bekannteste ist das sogenannte VSB-Modell von Nuechterlein und Dawson (1984), das als multifaktorielles Entstehungsmodell zur Erklärung der Entwicklung einer Psychose weltweite Anerkennung findet. Das VSB-Modell geht zurück auf das Vulnerabilitätsmodell von Zubin und Spring (1977) und das von ihnen ausgearbeitete Konzept einer psychischen Vulnerabilität. Vulnerabilitätsmodellen liegt im Allgemeinen die Annahme zu-

grunde, dass eine überdauernde Prädisposition unter bestimmten Umständen die Entstehung einer Erkrankung begünstigt. Der Begriff der psychischen Vulnerabilität, der erstmals von Canstatt (1841) geprägt wurde, erlangte seine Popularität insbesondere durch die Arbeiten von Zubin und Spring (1977). Er beschreibt eine Persönlichkeitseigenschaft, die die Erkrankungsschwelle eines Individuums senkt, wodurch wiederum psychosoziale Faktoren die Erkrankung auslösen können, sofern nicht genügend Protektivfaktoren vorhanden sind (Zubin & Spring, 1977). Das VSB-Modell von Nuechterlein und Dawson (1984) stellt die nach heutiger Auffassung (meist) multifaktorielle Bedingtheit psychotischer Störungen dar. Dabei lassen sich die verschiedenen Faktoren, deren Zusammenwirken von intermediären Zustandsbildern (mit ersten Auffälligkeiten) ausgehend über die schizophrene Prodromalphase bis hin zur ersten psychotischen Episode (*Outcomes*) führen kann, in sowohl personimmanente als auch umweltbedingte Risiko- oder Schutzfaktoren unterteilen (vgl. Abb. 4).

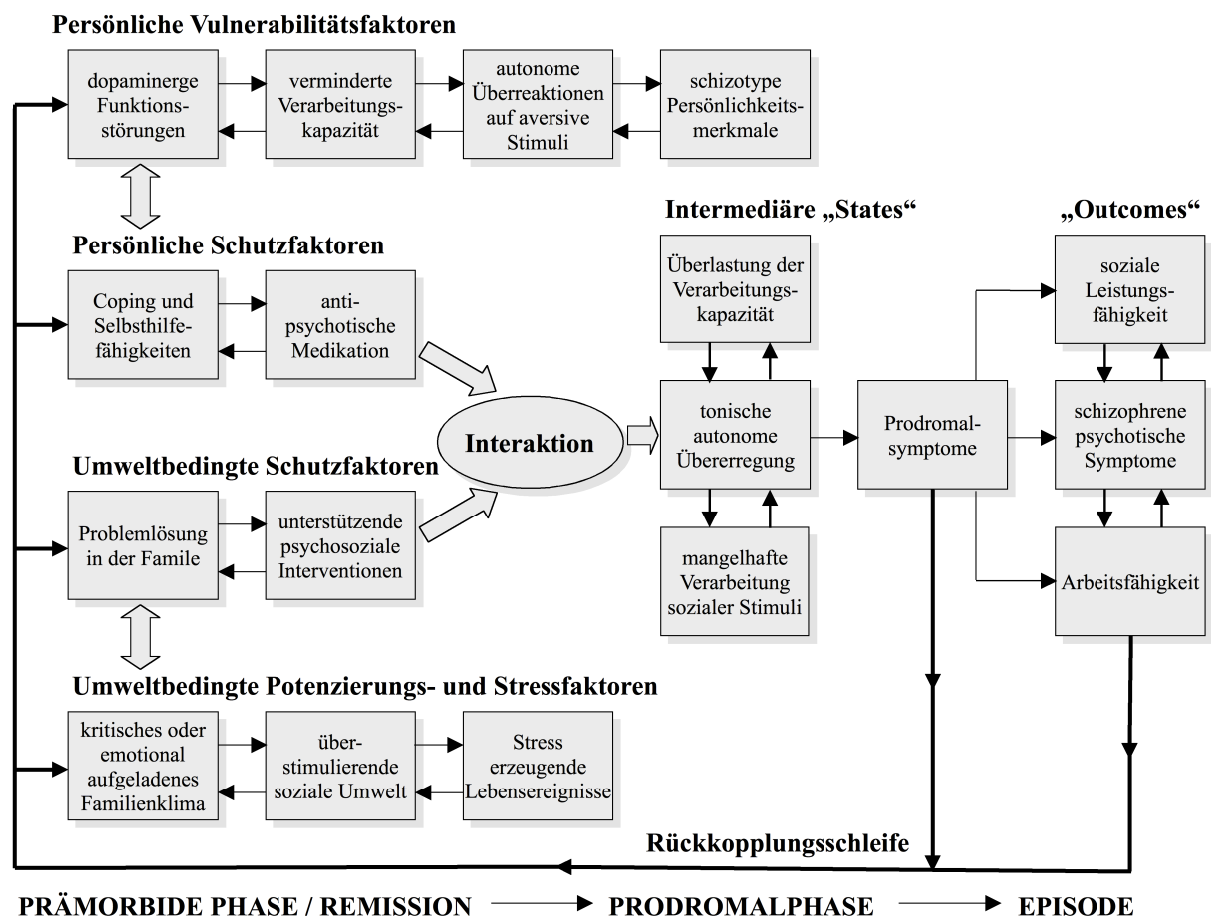


Abbildung 4. Das VSB-Modell der Schizophrenie nach Nuechterlein (1987) (modifiziert nach Schultze-Lutter, 2001, S. 7)

Je nach Individuum können bei der Krankheitsentstehung unterschiedliche Faktoren eine über- oder untergeordnete Rolle spielen. So gibt es Personen, die an einer Schizophrenie erkranken, ohne dass äußere Faktoren im Vorfeld der Erkrankung ausfindig gemacht werden können. In diesem Fall ist von einer eher übergeordneten Rolle von (erworbenen oder genetischen) Vulnerabilitätsfaktoren auszugehen. Dagegen können bei anderen Individuen wiederum Umweltbedingungen (d. h. psychosoziale Faktoren, wie Stress) als ätiologische Faktoren im Vordergrund stehen, die in Zusammenarbeit mit einer vergleichsweise geringeren Vulnerabilität dennoch zur Überschreitung der Erkrankungsschwelle führen.

Erwähnt sei an dieser Stelle, dass Nuechterlein (1987) nicht nur psychophysiologische Auffälligkeiten zu den relevanten Vulnerabilitätsfaktoren zählt, sondern darüber hinaus auch schizotype Persönlichkeitsmerkmale (*Schizotypie-Modell der Schizophrenie*), die mit den DSM-IV-Kriterien einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung weitgehend übereinstimmen. Die Bedeutung dieses Vulnerabilitätsfaktors wird durch den Befund der sogenannten High-risk-Forschung gestützt, dass zwischen Personen mit einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung und Personen mit Schizophrenie eine gewisse genetische Verbindung besteht (Olin & Mednick, 1996; Parnas, 1999).

Vor dem Hintergrund einer mitunter biologischen Determiniertheit der Schizophrenie stellte sich wiederholt die Frage, wann sich etwa eine genetische Vulnerabilität für eine Psychose tatsächlich auch im Phänotyp (also als manifeste Schizophrenie) niederschlägt und weshalb die Schizophrenie, auch wenn sie genetisch bedingt ist, meist erst in der Adoleszenz ausbricht. Einen Erklärungsversuch geben hier die sogenannten *neuronalen Entwicklungsmodelle* (Cannon, 2005; Hoffman & McGlashan, 1993). Diese Modelle postulieren, dass die genetische Vulnerabilität insbesondere dann in eine Schizophrenie mündet, wenn sie neben äußeren Risikofaktoren auf bestimmte, in der Adoleszenz typische, neuronale Veränderungen trifft. So wird vermutet, dass die in der Adoleszenz normalerweise abnehmende, kortikale Synapsendichte (Hüttenlocher, 1979) unter gewissen Umständen (z. B. aufgrund von psychosozialen Faktoren) das übliche Maß übersteigt. Die dadurch erhöhte neuronale Vulnerabilität mündet schließlich im Zusammenwirken mit weiteren Risikofaktoren in eine psychotische Entwicklung (Cannon, 2005).

3.5 Sekundärprävention von schizophrenen Störungen – Grundgedanke und Voraussetzungen (Ultra-High-Risk-Kriterien)

Der oftmals chronische bzw. ungünstige Verlauf schizophrener Störungen (WHO, 1973; Mason et al., 1996; Wiersma et al., 1998; Klosterkötter, 1998; vgl. Kap. 3.3) und die weitreichenden Folgen einer zu spät einsetzenden Behandlung (Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005; vgl. Kap. 3.3) ließen in den vergangenen Jahren die Frage immer lauter werden, ob und in welcher Form Prävention möglicherweise den Verlauf einer schizophrenen Störung positiv beeinflussen und dadurch negative Konsequenzen für den Patienten, dessen Familie und die Gesellschaft abschwächen bzw. abwenden kann.

Obwohl inzwischen zahlreiche Vulnerabilitätsfaktoren bzw. -indikatoren der Schizophrenie diskutiert werden, die als sogenannte *Trait-Merkmale* mit der Erkrankungsrate assoziiert zu sein scheinen (Carpenter & Buchanan, 1994; Erlenmeyer-Kimling & Cornblatt, 1987; Kremen, Seidmann, Pepple, Lyons, Tsuang & Faraome, 1994; McGlashan & Johannessen, 1996; Moldin & Erlenmeyer-Kimling, 1994; Nuechterlein, Dawson, Gitlin, Ventura, Goldstein, Snyder et al., 1992), ist die Befundlage zu Risikofaktoren bisher noch nicht eindeutig (vgl. Picker, 2007). Da eine Primärprävention in der prämorbidem Phase zur Senkung der Inzidenzrate der Schizophrenie anhand spezifischer Präventionsmaßnahmen folglich aktuell (noch) nicht möglich ist, kann derzeit nur an der Prodromalphase der Schizophrenie im Sinne einer (indizierten) Sekundärprävention angesetzt werden (WHO, 2004).

Für eine erfolgreiche Sekundärprävention ist allerdings zunächst die zuverlässige Identifikation des Prodromalstadiums einer schizophrenen Störung Voraussetzung. Es müssen demnach Personen identifiziert werden können, die über eine erhöhte Vulnerabilität für Schizophrenie hinaus, auch erste Anzeichen einer beginnenden schizophrenen Störung aufweisen (Schultze-Lutter, 2001). Zudem ist die Vorphase einer akuten psychotischen Störung diagnostisch nicht nur sicher von einer kurzen und spontan remittierenden psychotischen Episode (Malla & Norman, 1999; Schultze-Lutter, 2001), sondern ebenfalls von anderen psychopathologischen und psychisch unauffälligen Zustandsbildern abzugrenzen, zumal selbst bei psychisch gesunden Personen beispielsweise paranoid wahnhaftige Überzeugungen auftreten können (Verdoux, Maurice-Tison, Gay, van Os, Salamon & Bourgois, 1998).

Inzwischen wurden für eine zuverlässige Früherkennung verschiedene diagnostische Kategorien entwickelt, die den baldigen Beginn einer Psychose präzisieren und sogenannte *Ultra-*

High-Risk-Patienten (UHR) identifizieren können. Pioniere im Früherkennungssektor sind Yung, McGorry und Mitarbeiter, die an der Melbournen *Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) Clinic* drei Symptomgruppen beschrieben, die ein schizophreses Prodrom charakterisieren (Yung & McGorry, 1996; Yung, Phillips, McGorry, McFarlane, Francey, Harrigan et al., 1998; Phillips, Yung & McGorry, 2000; Yung, Phillips, Yuen & McGorry, 2004; Yung, Yuen, McGorry, Phillips, Kelly, Dell'Olio et al., 2005). Dies sind:

- (1) offen beobachtbare psychotische Symptome, die für eine ausgereifte psychotische Symptomatik zu kurz und intermittierend/bruchstückhaft erscheinen (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*, BLIPS-Gruppe),
- (2) abgeschwächte Positivsymptome (*Attenuated Positive Symptoms*, APS-Gruppe) sowie
- (3) ein genetisches Risiko (erstgradige Verwandtschaft mit einer Person mit einer psychotischen Störung oder einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung oder der Betroffene hat selbst eine schizotypische Persönlichkeitsstörung) in Kombination mit einer Minderung des Funktionsniveaus (*Trait-and-State-Gruppe*).

Diese Symptomgruppen bildeten als Prodromalkriterien derweilen die Grundlage für verschiedene Studien, die mitunter die Effektivität von bestimmten sekundärpräventiven Behandlungsansätzen, darunter die Behandlung mit ausgewählten Neuroleptika, die kognitive Verhaltenstherapie und/oder die klinische Routinebehandlung, untersuchten (z. B. McGorry, Yung, Phillips, Yuen, Francey, Cosgrave, et al., 2002; Morrison, French, Walford, Lewis, Kilcommons, Green et al., 2004; McGlashan, Zipursky, Perkins, Addington, Miller, Woods et al., 2006). Die UHR-Kriterien des initialen Prodroms einer Psychose, an dem die derzeitige Sekundärprävention anzusetzen beabsichtigt, werden im Folgenden näher beschrieben.

3.6 Das initiale Prodrom einer Psychose

Das initiale Prodrom einer Psychose ist durch die Zeitspanne charakterisiert, die nach der prä-morbiden Phase beginnt und bis zur psychotischen Erstmanifestation reicht. Es ist eine Phase von unter Umständen vielen Jahren bis zu Jahrzehnten, in welcher erste sogenannte präpsychotische Symptome auftreten (Yung & McGorry, 1996). Dies unterscheidet das initiale Prodrom von dem Prodrom eines Rezidivs einer Psychose, das meist nur eine Dauer von wenigen Wochen aufweist (ebd.). Zur Definition des initialen Prodroms werden heute im Allgemeinen

die bereits in Kapitel 3.5 aufgelisteten und mitunter an den DSM-IV Kriterien einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung anlehrenden UHR-Kriterien der Melbournner PACE-Gruppe herangezogen. Hierbei wird allerdings auf die noch im DSM-III-R aufgeführten, zum Teil eher unspezifischen Symptome (z. B. Angst, depressive Verstimmung, Schlafprobleme) verzichtet (vgl. Picker, 2007). Die UHR-Kriterien beziehen sich auf den bereits fortgeschrittenen Verlauf der prodromalen Phase, in dem es innerhalb des Folgejahres zur Erstmanifestation einer Psychose kommt (Yung et al., 2004). Zu den APS, die dem Erscheinungsbild einer Psychose nahe kommen, zählen ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, Beziehungsideen, wahnhaftige Ideen, ungewöhnliche Denkinhalte, magisches Denken sowie eine eigentümliche Denk- und Sprechweise (ebd.). BLIPS sind hingegen transiente psychotische Symptome, wie Halluzinationen, Wahn und Formale Denkstörungen (ebd.). Sie lassen sich letztendlich nur durch ihre zeitliche Dauer (von weniger als einer Woche) von psychotischen Symptomen unterscheiden. Das Trait-State-Kriterium beinhaltet die Kombination aus einer besonderen Vulnerabilität (Trait-Merkmal) – wie die genetische Verwandtschaft mit einem bereits psychotisch Erkrankten, das Vorliegen einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV und/oder Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen – und einem State-Risikofaktor, der als eher unspezifischer Faktor zeitlich auf die Erkrankungsphase begrenzt ist (ebd.). Unter dem State-Merkmal versteht die PACE-Gruppe unspezifische Beschwerden (z. B. Angst, Depression) und seinen Abfall im *Global Assessment of Functioning-Score* (GAF, APA, 1994) von mindestens 30% (Yung et al., 2004). Mithilfe des GAF-Scores soll das allgemeine Funktionsniveau erhoben werden. Es umfasst neben psychischen und beruflichen ebenso soziale Dysfunktionen. Diese Einbußen im Funktionsniveau stellen ihrerseits ein typisches Kennzeichen des Frühverlaufs einer psychotischen Entwicklung dar, indem sie vor allem mit der bereits in der Prodromalphase entstehenden Negativsymptomatik assoziiert zu sein scheinen und die Negativsymptomatik wiederum mit einer Abnahme von sozialen Interaktionen bzw. deren Verstärkerverlust einhergeht (Corcoran, Kimhy, Parrilla-Escobar, Cressman, Stanford, Thompson et al., 2011).

Aufgrund der Verwendung verschiedener Erhebungsinstrumente sowie möglicherweise aufgrund einer unterschiedlichen Operationalisierung eines Übergangs in eine Psychose kamen einzelne Arbeitsgruppen, wie die Melbournner PACE-Gruppe, die *Early Detection and Intervention Evaluation – Group* (EDIE, Manchester, England) und die *Prevention through Risk Identification, Management and Education – Group* (PRIME, New Haven, Nordamerika), die

die UHR-Kriterien ihren Arbeiten zugrunde legten, jedoch zu teils stark abweichenden Übergangsraten innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums (Schultze-Lutter, 2004). Fasst man die Ergebnisse der Studien allerdings zusammen, ergibt sich nach 12 Monaten für den Übergang in eine voll entwickelte Psychose eine Rate von rund 38% (Picker, 2007). Für den Zeitraum von 18 Monaten berichten Ruhrmann, Schultze-Lutter, Salokangas, Linszen, Dingemans, Birchwood et al. (2010) eine Übergangsrate von 19%, während Cannon, Cadenhead, Cornblatt, Woods, Addington, Walker et al. (2008) für zweieinhalb Jahre eine Übergangsrate von 35% fanden, wobei sich jedoch die Anzahl der Übergänge innerhalb der zweieinhalb Jahre nach und nach verringerte.

In Anlehnung an die UHR-Kriterien entstand im Rahmen von Studien zum *Recognition and Prevention Program (RAP)* für Kinder und Adoleszente am Zucker Hillside Hospital in New York das *Clinical-High-Risk-Konzept (CHR)*, das ebenfalls auf die prodromale Phase einer Psychose und die damit einhergehenden funktionalen Einschränkungen abhebt (Cornblatt, 2002; Cornblatt, Lencz & Obuchowski, 2002; Cornblatt, Lencz, Smith, Corell, Auther & Nakayama, 2003; Lencz, Smith, Auther, Corell & Cornblatt, 2004). Das RAP-Programm basiert in seiner Konzeption unter anderem auf drei prodromalen CHR-Gruppen, die jeweils anhand der *Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)* des *Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS)* (Miller, McGlashan, Woods, Stein, Driesen, Corcoran et al., 1999; McGlashan, Miller, Woods, Hoffman & Davidson, 2001) operationalisiert werden und den Verlauf der Psychoseentwicklung beschreiben: Die erste Gruppe (CHR minus) bezieht sich dabei ausschließlich auf attenuierte Negativsymptome und damit auf die früheste Phase der Erkrankung. Diese ist für Cornblatt et al. (2003) sowie Lencz et al. (2004) von besonderem Interesse, zumal die Autoren beabsichtigen, Präventionsmaßnahmen zu identifizieren, die bereits in dieser Phase wirksam sind. Demgegenüber umfasst die zweite und die dritte Gruppe (jeweils CHR plus) mäßig bzw. stark ausgeprägte attenuierte Positivsymptome.

Cornblatt und Mitarbeiter (2003) stellten fest, dass allen drei Gruppen, unabhängig von ihrer Psychosenähe, dieselben vier Risikofaktoren (kognitive Defizite, affektive Störungen, soziale Isolation und Schulversagen) im Sinne eines früh entstehenden „Vulnerabilitätskerns“ zugrunde liegen (z. B. Cornblatt et al., 2003, S. 633), den die Autoren zu heuristischen Zwecken im Vorfeld aus der Literatur abgeleitet hatten. Als eine sinnvolle frühe Intervention ziehen die Autoren daher neben Antipsychotika auch eine kombinierte Behandlung mit Antide-

pressiva und Stimmungsstabilisatoren bzw. Anxiolytika – aufgrund deren teils neuroprotektiven Eigenschaften und Ausrichtung auf einige der Kernmerkmale (v. a. Depression, interpersonelle und Schulprobleme) – in Betracht. Sie versprechen sich dadurch eine Reduktion der ansonsten durch die Kernmerkmale entstehenden Stressbelastung und damit eine Prävention von positiven Symptomen.

Da das RAP-Programm über die drei CHR-Gruppen hinaus den gesamten Erkrankungsverlauf von zu Beginn eher negativen und unspezifischen (die vier Risikofaktoren, s. o.) Symptomen bis hin zu subsyndromalen Psychosen (die jedoch nicht die Kriterien einer Schizophrenie nach dem DSM-IV erfüllen) beschreibt, handelt es sich um einen weiter gefassten Ansatz als das UHR-Konzept, das sich nur auf die Prodromalphase bezieht (Lencz et al., 2004).

3.7 Psychosenahes und psychosefernes Prodrom

Im Rahmen des Projektverbunds *Kompetenznetz Schizophrenie* (KNS; Häfner, Maurer, Ruhrmann, Bechdorf, Klosterkötter, Wagner et al., 2004) wurden die UHR-Kriterien der Melbourner PACE-Gruppe erstmals durch die Unterscheidung zwischen dem psychosefernen und dem psychosenahen Prodrom spezifiziert. Dabei beschrieben Ruhrmann, Schultze-Lutter und Klosterkötter (2003) das psychosenahe Prodrom bzw. den *late initial prodromal state (LIPS)* in Anlehnung an die UHR-Kriterien als das Vorliegen attenuierter und/oder transienter Positivsymptome, die sich erst in der späten initialen Phase eines Prodroms bzw. kurz vor einem Übergang in eine Psychose manifestieren (Phillips et al., 2000; Yung et al., 1998, 2004, 2005).

Im Unterschied dazu verstehen die Autoren unter dem psychosefernen Prodrom bzw. dem *early initial prodromal state (EIPS)* subtile subjektive Denk- und Wahrnehmungsstörungen (Ruhrmann et al.; 2003; vgl. auch Picker, 2007), die in einem frühen prodromalen Stadium auftreten und dem Begriff „Basissymptome“ subsumiert werden. Diese Basissymptome, so zeigt die *Cologne-Early-Recognition (CER)-Studie* (Klosterkötter, Hellmich, Steinmeyer & Schultze-Lutter, 2001), haben einen hohen prädikativen Wert zur Vorhersage einer Psychose (Schultze-Lutter, Wieneke, Picker, Rolff, Steinmeyer, Ruhrmann et al., 2004). Auch die Trait-State-Kombination wird dem psychosefernen Prodrom untergeordnet, wobei das Trait-Merkmal nach dem KNS zusätzlich prä- und perinatale Komplikationen umfasst (Ruhrmann et al., 2003; Picker, 2007).

Anhand der Unterscheidung zwischen psychosefernem und psychosenahem Prodrom wurden Patienten unterschiedlichen Interventionsstudien im Rahmen des KNS-Projekts zugeführt. Patienten mit einem psychosefernem Prodrom wurden im Rahmen einer (unkontrollierten, prospektiven) symptomorientierten, psychologischen Interventionsstudie behandelt (Bechdolf, Veith, Schwarzer, Schormann, Stamm, Janssen et al., 2005), während Patienten, bei denen ein psychosenahes Prodrom vermutet wurde, an einer pharmakologischen Studie teilnahmen (Ruhrmann, Bechdolf, Kühn, Wagner, Schultze-Lutter, Janssen et al., 2007). In beiden Fällen wurden spezifische Behandlungsformen (die multimodale psychologische Intervention bzw. die supportive Therapie in Kombination mit einem Neuroleptikum) mit einer unspezifischen, klinischen Routinebehandlung (*Clinical Management, CM*) bzw. alleiniger supportiver Therapie verglichen (vgl. Picker, 2007). Es zeigte sich, dass die Zuteilung beider Gruppen zu einer spezifischen Therapieform einer unspezifischen Behandlung überlegen war (Bechdolf et al., 2005; Bechdolf, Phillips, Francey, Leicester, Morrison, Veith et al., 2006; Ruhrmann et al., 2007).

In der Vergangenheit wurde die Spezifität von Basissymptomen – damals meist über Selbstbeurteilungsverfahren als sogenannte *Basisstörungen* erfasst – für die Vorhersage der Schizophrenie immer wieder angezweifelt (Teusch, 1984, 1985; Rösler, Bellaire, Hengesch, Kiesling-Muck & Carls, 1985; Mundt & Kasper, 1987; Maß, Krausz & Gross, 1995; Ricca, Galassi, La Malfam, Mannucci, Barciulli & Carbras, 1997). Hingegen belegt die Studie von Klosterkötter et al. (2001), die das klinische Interviewverfahren „*Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen*“ (BSABS) von Gross, Huber, Klosterkötter und Linz (1987) einsetzte, sehr wohl eine hohe prädikative Validität bzw. Schizophreniespezifität der Basissymptome. Die Autoren fanden in der bereits erwähnten CER-Studie ein Cluster von insgesamt zehn kognitiv-perzeptiven Basissymptomen der BSABS, die eine zufriedenstellende prädikative Stärke für die Früherkennung einer Psychose aufwiesen (Klosterkötter et al., 2001) und die später von Ruhrmann et al. (2003) als Kriterien für das psychoseferne Prodrom aufgenommen wurden.

In einer methodologischen Vergleichsstudie der CER-Daten fand Schultze-Lutter (2001) des Weiteren ein Cluster von neun kognitiven Basissymptomen (ebenfalls Einzelitems der BSABS), das dem Cluster der zuvor gefunden zehn kognitiv-perzeptiven BSABS-Einzelitems in seiner Vorhersagekraft und Falsch-Positiven-Rate überlegen ist und demnach für pharma-

kologische Studien angemessener erscheint (Ruhrmann et al., 2003). Tabelle 5 zeigt das Cluster „kognitive Störungen“ (*cognitive Disturbances*, COGDIS) nach Schultze-Lutter (2001).

Tabelle 5. BSABS-Einzelitems des Clusters COGDIS nach Schultze-Lutter (2001)

Cluster „COGDIS“
1. Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten
2. Gedankeninterferenzen
3. Gedankendrängen, -jagen
4. Gedankenblockierung
5. Störungen der rezeptiven Sprache
6. Störungen der expressiven Sprache
7. Störungen der Symbolerfassung
8. Subjektzentrismus (Eigenbeziehungstendenz)
9. Fesselung durch Wahrnehmungsdetails

3.8 Operationalisierung des individuellen Psychoserisikos

Das Bestreben, eine zuverlässige Früherkennung für eine schizophreniespezifische Sekundärprävention zu etablieren, wird mitunter durch die prospektive CER-Studie gestärkt, die bereits für Patienten mit zunächst nur einem (eher subtilen, subklinischen, kognitiven) Basissymptom innerhalb von durchschnittlich 9,6 Jahren eine Übergangsrate von 78% belegt (Klosterkötter et al., 2001). (Im Falle zweier COGDIS wurden sogar Übergangsraten von 23,9% innerhalb des ersten, 46,3% innerhalb des zweiten, 14,9% innerhalb des dritten und 17,9% in den darauf folgenden Jahren gefunden (Schultze-Lutter, Klosterkötter, Picker, Steinmeyer & Ruhrmann, 2007b).)

Zur Verbesserung der Prädiktion der Übergangsraten stellten Ruhrmann et al. (2010) im Rahmen der prospektiven *European Prediction of Psychosis Study* (EPOS) ein klinisches Vorhersagemodell auf. Das Modell beabsichtigt, die Psychoseprädiktion durch eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zu vergrößern und das individuelle Risiko hinsichtlich Größe und Zeitpunkt des voraussichtlichen Übergangs unterscheidbar zu machen. Anhand einer Stichprobe von 245 Studienteilnehmern, die entweder gemäß der UHR-Kriterien oder gemäß COGDIS als prodromal eingestuft wurden, schätzten die Autoren den Einfluss verschiedener prognostischer Kriterien und ermittelten die folgende Gleichung, die auf prädiktiven Items der SOPS, dem höchsten GAF-M-Score des vergangenen Jahres sowie der Anzahl der absolvierten Bildungsjahre (Schul- und Lehr-/Studienjahre) basiert:

$[1.571 \times \text{SIPS-Positive score (SIPS: Item P1-P5)} > 16] + [0.865 \times \text{bizarre thinking score (SIPS: Item D2)}] + [0.793 \times \text{sleep disturbances score (SIPS: Item G1)}] + [1.037 \times \text{schizotypal-personality-disorder-score (SIPS: Item D1)}] + [0.033 + (\text{highest GAF-M}^* \text{ score in the past year} - 34.64)] + [0.250 \times (\text{years of education}^* - 12.52)].$

* Um positive Gewichte zu erhalten, werden der GAF-Score und die Bildungsjahre invertiert, indem vom GAF-Score 100 subtrahiert wird und die Bildungsjahre auf einer Skala von 1-17 rangtransformiert werden.

Auf der Grundlage dieser Gleichung lässt sich für jede Person ein individueller Risikoscore berechnen, der anschließend einer von vier Risikoklassen (Prognoseindices) zugeordnet werden kann. Personen mit einem Score $< -0,50$ erhalten den Risikoindex 1, Personen mit einem Score zwischen $-0,50$ und $0,81$ den Risikoindex 2, Personen mit einem Score zwischen $0,82$ und $2,12$ den Risikoindex 3 und Personen, die einen Score $> 2,12$ aufweisen, bekommen den Risikoindex 4 zugewiesen. Dabei steht ein Risikoindex von 4 für das höchste und ein Risikoindex von 1 für das geringste Risiko, an einer Psychose zu erkranken. Ruhrmann et al. (2010) beobachten für Personen mit einem Risikoindex von 4 eine Übergangsrate von 59,5% in 12 Monaten, während Personen mit einem Risikoindex von 1 eine Übergangsrate von 3,5% innerhalb eines Jahres aufwiesen.

Die Autoren verstehen den von ihnen entwickelten Prognoseindex nach den UHR-Kriterien und den COGDIS als zweiten Schritt zur Bestimmung der Ausprägung und des Zeitpunktes des zu erwartenden Psychosübergangs im Sinne einer veränderungssensitiven Risikoschätzung, die darüber hinaus eine risikoangemessene Behandlung ermöglicht. Ein solches Modell könnte künftig die Möglichkeit bieten, risikoentsprechende Einschlusskriterien für Früherkennungs- und Interventionsstudien festzulegen (ebd.).

3.9 Erhöhtes Psychoserisiko – eine eigene diagnostische Kategorie?

Bereits seit dem 19. Jahrhundert ist nun bekannt, dass der Schizophrenie eine Prodromalphase vorausgeht (vgl. Shrivastava, McGorry, Tsuang, Woods, Cornblatt, Corcoran & Carpenter, 2011). Nachdem das wissenschaftliche Interesse an dieser frühen Krankheitsphase zwischen-

zeitlich abgeklungen war, schenkten Wissenschaftler – wie den bisherigen Ausführungen dieser Arbeit zu entnehmen ist – in den letzten rund 10 bis 15 Jahren der Früherkennung des initialen Prodroms einer Psychose (bzw. dem Risikosyndrom für eine Schizophrenie) erstmals wieder besondere Aufmerksamkeit (Haroun, Dunn, Haroun & Cadenhead, 2006, Shrivastava et al., 2011) und lieferten wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf eine zuverlässigere Identifikation der schizophrenen Prodromalphase und die augenscheinlichen Vorteile einer präventiven Intervention in solch einem frühen Stadium.

Dabei stellt sich inzwischen die Frage: Welche Auswirkung haben nun diese Erkenntnisse auf die derzeitige Behandlungspraxis – etwa in Form der Ausgestaltung der aktuellen Versionen der geläufigen Klassifikationssysteme? Bzw. ist die derzeitige Befundlage, wie es Woods, Addington, Cadenhead, Cannon, Cornblatt, Heinssen et al. (2009) vor inzwischen vier Jahren fragten, nicht bereits ausreichend, um das *prodromal Risk Syndrome* als eine valide diagnostische Kategorie aufzufassen und in das DSM-V zu implementieren?

Auch schon im Vorfeld gab es gegenüber der Prodromalphase und ihrer diagnostischen Validität unterschiedliche Haltungen, die sich mitunter in der Ausgestaltung der bisherigen Versionen des DSM widerspiegeln. Noch im DSM-III und im DSM-III-R (APA, 1980, 1987) wurden den Residualkriterien gleichende Prodromalkriterien der Schizophrenie definiert, um die Reliabilität der Diagnosestellung zu erhöhen (Andreason & Flaum, 1991). Im DSM-IV fanden diese aufgrund einer letztlich mangelhaften Reliabilität und damit einhergehenden geringen Validität dann keine Berücksichtigung mehr (Jackson, McGorry, Dakis, Harrigan, Henry & Mihalopoulos, 1996). Die aktuell gültige zehnte Version der ICD schildert zwar eine zeitlich vorausgehende, charakteristische Prodromalphase für die Erkrankung. Sie fasst jedoch den Frühverlauf der Schizophrenie ebenfalls nach wie vor nicht separat in einer eigenen diagnostischen Kategorie zusammen und zieht keine charakteristischen Prodromalsymptome für die Diagnose der Schizophrenie heran.

Die Frage, ob das erhöhte Psychoserisiko in der Konzeptualisierung der neuen Versionen der internationalen Klassifikationssysteme als eine eigenständige diagnostische Kategorie zu berücksichtigen ist, wurde in den letzten Jahren intensiv für die erst kürzlich erschienene fünfte Version des DSM debattiert. In diesem Zusammenhang setzten sich Shrivastava (ein Mitglied der *Psychosis Work Group*) und Mitarbeiter unter anderem auf dem 163ten jährlichen Treffen der APA in 2010 mit vier laut gewordenen Einwänden gegenüber der Implementie-

zung des schizophrenen Prodroms (*attenuated psychotic Symptoms Syndrome*) in das DSM-V auseinander (vgl. Shrivastava et al., 2011):

- (1) die Ausweitung pathologischer Bedeutungen auf normales Verhalten,
- (2) eine zu hohe Falsch-Positiven-Rate, die zu ungerechtfertigten Behandlungen führen könnte,
- (3) ein exzessiver Einsatz von Antipsychotika als Folge dieser neuen Kategorie und
- (4) die Gefahr der Stigmatisierung junger Menschen.

Diesen Bedenken begegnen die Autoren damit, dass die Diagnose „attenuiertes Psychosesyndrom“ nur beim Vorliegen spezifischer Symptome und einer Beeinträchtigung des Hilfesuchenden vergeben werden sollte. Es handele sich bei dieser Symptomkonstellation um ein eigenständiges Syndrom, das bei manchen Menschen zu einer Psychose führe und bei anderen wiederum nicht. Eine Sekundärprävention sei zwar sehr wünschenswert, es gehe jedoch in erster Linie um die Diagnose eines Syndroms und die Behandlung des Ist-Zustands als um Risikoerkennung oder gar Primärprävention. Somit existiere im eigentlichen Sinne auch kein Falsch-Positive-Problem. Dem Einwand einer zunehmend exzessiven Verabreichung von Antipsychotika bei jungen Menschen ohne diagnostizierte Psychose – die ohnehin weder für das attenuierte Psychosesyndrom, noch zur Prävention des Vollbilds einer Psychose zugelassen sind –, setzen sie entgegen, dass ein größeres Problembewusstsein vermutlich eher zu adäquaterer Hilfe führen werde. Schließlich entstehe eine Stigmatisierung nicht durch eine neue diagnostische Kategorie, sondern bereits durch die (beobachtbaren) psychopathologischen Auffälligkeiten der Betroffenen, bevor sie überhaupt Hilfe suchen.

Shrivastava und Mitarbeiter (2011) resümieren, dass es ihrer Ansicht nach inzwischen valide Kriterien zur Identifikation des attenuierten Psychosesyndroms gebe und man demnach Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko mit einer gewissen Reliabilität identifizieren könne (ebd.). Unabhängig von der Notwendigkeit weiterer Studien zur Absicherung dieser Kategorie etwa durch die Identifizierung von Biomarkern, die die diagnostische Spezifität zu erhöhen versprechen, benötige die allgemeine Akzeptanz und Annahme einer neuen Diagnose ohnehin eine gewisse Zeit (ebd.). Shrivastava et al. (2011) fordern daher auf, sich mit der Zweckmäßigkeit der Kategorie „attenuiertes Psychosersyndrom“ im Rahmen weiterer Forschungen auseinanderzusetzen und deren mögliche Position in künftigen Versionen der Klassifikationssysteme zu diskutieren.

In die fünfte Version des DSM, die in 2013 erschienen ist, wurde das attenuierte Psychosesyndrom schlussendlich nicht als eigenständige Diagnose verankert. Stattdessen ist es im DSM-V in Sektion III berücksichtigt, wo es unter der Rubrik „Conditions for further Study“ als eine potentielle diagnostische Kategorie künftig weiterer Forschung zugeführt werden soll (APA, 2013). Für den klinischen Gebrauch ist das attenuierte Psychosesyndrom demnach derzeit nicht frei gegeben (APA, 2013). Tabelle 6 stellt die diagnostischen Kriterien des attenuierten Psychosesyndroms nach DSM-V in Originalsprache dar, da bis dato noch keine offizielle deutsche Übersetzung des DSM-V vorliegt.

Tabelle 6. Proposed Criteria of the Attenuated Psychosis Syndrome nach DSM-V (S. 783-786, APA, 2013)

A	At least one of the following symptoms is present in attenuated form, with relatively intact reality testing, and is of sufficient severity or frequency to warrant clinical attention: (1) Delusions. (2) Hallucinations. (3) Disorganized speech.
B	Symptom(s) must have been present at least once per week for the past month.
C	Symptom(s) must have begun or worsened in the past year.
D	Symptom(s) is sufficiently distressing and disabling to the individual to warrant clinical attention.
E	Symptom(s) is not better explained by another mental disorder, including a depressive or bipolar disorder with psychotic features, and is not attributable to the physiological effects of a substance or another medical condition.
F	Criteria for any psychotic disorder have never been met.

4. Stress und Psychose

Spätestens seit Griesinger und Kraepelin ist bekannt, dass psychotische Störungen mitunter biologischen (bzw. organischen) Faktoren unterliegen. Aber auch die Annahme, dass Umweltfaktoren, wie Stress, einen Einfluss auf den Beginn und Verlauf einer schizophrenen Erkrankung ausüben, hat eine inzwischen recht lange Tradition (Rosenthal, 1970; Arieti, 1974; Bentall et al., 2001; Garety, Kuipers, Fowler, Freeman & Bebbington, 2001; Kinderman, 2005). Die Schizophrenie ist die erste Erkrankung, für die beide Faktorengruppen im sogenannten *Diathese-Stress-Modell*, einem ätiologischen Erklärungsansatz, integriert wurden. Dabei wurden dem Begriff „Diathese“ ursprünglich vor allem genetische Faktoren (bzw. Anlagefaktoren) subsumiert. Im Verlauf wurde dieser jedoch durch Zubin und Mitarbeiter durch den Begriff „Vulnerabilität“ ersetzt und im *Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell* (VSB-Modell) der Schizophrenie verankert (vgl. Kapitel 3.4, Zubin & Spring, 1977; Zubin & Steinhauer, 1981; Zubin, Magaziner & Steinhauer, 1983). Vulnerabilität steht für eine multifaktoriell (z. B. biologische, psychosoziale und Umweltfaktoren) vermittelte *Verletzlichkeit*. Sie wird zwar gewissermaßen als eine Konstante, aber dennoch (durch die Einbeziehung weiterer, teils veränderbarer Faktoren) im Vergleich zur Diathese als weniger zeitstabil verstanden.

Ein ätiologischer Erklärungsansatz, wie das VSB-Modell, das ein Zusammenwirken von einer individuellen Verletzlichkeit und Stress postuliert, hat eine hohe Augenscheinvalidität (Phillips et al., 2007). So klingt es intuitiv plausibel, dass Belastungen, die nicht bewältigt werden können und demnach zur Bedrohung werden, bei vulnerableren Menschen einer psychotischen Symptomentwicklung vorausgehen bzw. diese begünstigen können. Damit im Einklang deuten aktuelle Befunde darauf hin, dass nicht nur Patienten mit einer (nicht-affektiven) Psychose signifikant stressempfindlicher sind als deren Geschwister, sondern dass ebenfalls Verwandte von Psychosepatienten eine gegenüber gesunden Personen erhöhte Stressreaktivität aufweisen (Lataster, Collip, Lardinois, van Os & Myin-Germeys, 2011). Dabei scheint etwa der Einfluss von Stress auf die Stimmung mit zunehmendem genetischen Risiko für eine psychotische Störung anzusteigen, so dass die Vermutung naheliegt, die Stressreaktivität stelle möglicherweise einen spezifischen *Marker* der Psychosevulnerabilität dar (Myin-Germeys, van Os, Schwartz, Stone & Delespaul, 2001, S. 1137). Diese Annahme wird auch durch den Befund von Myin-Germeys, Delespaul und van Os (2003b) gestützt, dem zufolge Patienten mit einer nicht-affektiven Psychose im Vergleich zu anderen Patientengruppen (z. B. bipolar

Erkrankten oder depressiven Patienten) scheinbar eine größere Vulnerabilität gegenüber alltäglichen Stressoren aufweisen.

Trotz Augenscheinvalidität und Plausibilität solcher Befunde, ist die Bedeutung von Stress für die Entstehung und Entwicklung einer psychotischen Störung derzeit nicht abschließend geklärt. Hinzu kommt, dass auch eine umgekehrte Kausalrichtung naheliegend erscheint, der zufolge eine psychotische Symptomatik selbst ebenfalls Stress auslöst. Etwa geben Patienten in der Studie von Myin-Germeys et al. (2001) insbesondere soziale Faktoren als Stressoren an. Es wäre demnach ebenso möglich, dass schizophrene Patienten deshalb eine höhere Stressempfindlichkeit aufweisen, weil sie als Folge ihrer Erkrankung – wie es etwa die *Social Drift Theory* postuliert – oftmals einem geringeren sozioökonomischen Status angehören (Kohn, Dohrenwend & Mirotznik, 1998), der seinerseits mit mangelnden Unterstützungsangeboten assoziiert ist (z. B. Saraceno, Levav & Kohn, 2005; Muntaner, Eaton, Miech & O'Campo, 2004).

Die Beziehung zwischen dem Stressgeschehen und einer psychotischen Entwicklung scheint somit insgesamt sehr komplex zu sein. Für ein besseres Verständnis gilt es daher, sie von möglichst vielen verschiedenen Blickwinkeln aus zu beleuchten.

4.1 Schizophrenie und stressassoziierte physiologische Prozesse

Kapitel 4.1 gibt einen Überblick über die aktuelle Forschungslage hinsichtlich einer potentiellen Bedeutung der HHNA-Aktivität für die Entstehung und den Verlauf schizophrener Störungen.

4.1.1 HHNA-Aktivität als biologischer Marker der Schizophrenie?

Während bis dato hauptsächlich psychiatrische Symptome (z. B. Angst, Depression, attenuierte Positivsymptome, Basissymptome) und klinische Merkmale (z. B. das globale Funktionsniveau, ein genetisches Risiko) als Prädiktoren für den Übergang in eine Psychose herangezogen wurden (Häfner et al., 1992; 1995; Yung et al., 1998, 2000, 2004; Klosterkötter et al., 2001; Schultze-Lutter et al., 2004, Schultze-Lutter, Ruhrmann & Klosterkötter, 2006), stellt sich inzwischen vermehrt die Frage, inwiefern möglicherweise auch Veränderungen der

HHNA-Aktivität und der daran beteiligten neurobiologischen Strukturen einen Risikofaktor bzw. einen biologischen Marker für die Entstehung einer Psychose darstellen (Corcoran et al., 2003; Corcoran et al., 2012).

In den folgenden Abschnitten (Kap. 4.1.1.1 bis Kap. 4.1.1.4) werden drei Aspekte erläutert, die diese Annahme untermauern bzw. diskutieren:

- (1) Abnormitäten der HHNA-Aktivität und beteiligter Hirnregionen bei Schizophrenen (Kap. 4.1.1.1) und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko (Kap. 4.1.1.2),
- (2) Zusammenhänge zwischen schizophrener Symptomatik und der Cortisolsekretion (Kap. 4.1.1.3) sowie
- (3) ein erhöhtes, subjektives Stresserleben bei Schizophrenen und UHR-Patienten (Kap. 4.1.1.4).

4.1.1.1 Abnormitäten der HHNA-Aktivität und beteiligter Hirnregionen bei Schizophrenen

In den vergangenen zehn Jahren entstand eine beachtliche Fülle von Literatur über die HHNA-Aktivität bei Schizophrenen und anderen psychotischen Störungen (vgl. Walker, Trotman, Pearce, Addington, Cadenhead, Cornblatt et al., 2013), die die Annahme untermauert, dass es sich bei der HHNA-Aktivität um einen biologischen Marker der Schizophrenie handeln könnte. Insbesondere konnte belegt werden, dass die Schizophrenie bzw. psychotische Störungen durch charakteristische Abweichungen in der HHNA-Aktivität bzw. der zugehörigen neurobiologischen Strukturen gekennzeichnet ist. Zu diesen häufigen Veränderungen, die allerdings nicht allesamt schizophreniespezifisch sind, zählen vor allem Hippocampusabnormitäten (z. B. Jeste & Lohr, 1989; Wright, Rave-Hesketh, Woodruff, David, Murry & Bullmore, 2000; Zhang & Reynolds, 2002; Harrison, 2004; Steen, Mull, McClure, Hamer & Liebermann, 2006; Lodge & Grace, 2007; Walker, Mittal & Tessner, 2008; Mondelli, Pariante, Navari, Aas, Dälbenzio, Di Forti et al., 2010b; Mondelli, Cattaneo, Murri, Di Forti, Handley, Hepgul et al., 2011), eine Cortisoldysregulation (z. B. Sachar, Kanter, Buie, Engle & Mehlman, 1970; Walker & Diforio, 1997; Corcoran et al., 2001; Corcoran et al., 2003; Ryan, Sharifi, Condren & Thakore, 2004; van Winkel et al., 2008b; Mondelli, Dazzan, Hepgul, Di Forti, Aas, D'Albenzio, et al., 2010a; Guest, Schwarz, Krishnamurthy, Harris, Leweke, Rothermundt

et al., 2011), ein erhöhter Cortisolmetabolismus (Steen, Tesli, Kähler, Methlie, Hope, Barrett et al., 2010) sowie Abnormitäten des präfrontalen Cortex bzw. der damit verbundenen Strukturen (z. B. Bogerts, Meertz & Schönfeldt-Bausch, 1985; Goldberg, Ragland, Torrey, Gold, Bigelow & Weinberger, 1990; Breier, Buchanan, Elkashef, Munson, Kirkpatrick & Gellad, 1992). Hinsichtlich einer Dysregulation der HHNA bei Schizophrenen gibt es Hinweise auf eine Hyperaktivität der HHNA unter unstimulierten (Baseline-)Bedingungen (z. B. Morphy, Fava, Carson, Perini, Molnar & Jusko, 1985; Gil-Ad, Dickerman, Amdursky & Laron, 1986; Sora, Nishimon & Otsuki, 1986; Lerer, Ran, Blacker, Silver, Weller, Drummer et al., 1988; Altamura, Guercetti & Percudani, 1989; Copolov, Rubin, Stuart, Poland, Mander, Sashidharan et al., 1989; Whalley, Christie, Blackwood, Bennie, Dick, Blackburn et al., 1989; Breier & Buchanan, 1992; Monteleone, Maj, Fusco, Kemali & Reiter, 1992; Plocka, Matkowski, Lehmann, Kanarkowski & Rybakowski, 1992; Ryan et al., 2004) und auf eine abgeschwächte Cortisolreaktion infolge von akutem Stress (Albus, Ackenheil, Engel & Müller, 1982; Breier, Wolkowitz, Doran, Bellar & Pickar, 1988; Jansen, Gispens-de Wied, Gademan, De Jonge, van der Linden & Kahn, 1998; Brenner et al., 2009). Dies konnten Mondelli et al. (2010a) auch für erstmalig erkrankte Schizophrene bestätigen, indem sie bei ihnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen Trend zu einem höheren Tagescortisollevel und einen schwächeren Cortisolanstieg nach Erwachen (CAR) nachwiesen. Dabei stellte sich zudem heraus, dass die Einnahme von Antipsychotika zwar nicht die CAR beeinflusst, jedoch das erhöhte Tagescortisollevel reduziert (ebd.). Lammers, Garcia-Borreguero, Schmider, Gotthardt, Dettling, Holsboer et al. (1995) fanden zudem für schizophrene Patienten, die antipsychotisch behandelt wurden, nach einem Dexamethason-CRH-Test infolge der CHR-Stimulation geringere Cortisol- und ACTH-Antworten als für unbehandelte Patienten. Allerdings berichten sie, dass diese HHNA-Fehlregulation in ihrer Studie bei Schizophrenen weniger ausgeprägt war als bei Patienten mit einer affektiven Störung (ebd.). Es gibt jedoch auch einige Studien, die keine signifikanten Unterschiede in der basalen Cortisolsekretion oder stimulierten Cortisolreaktion (Roy, Pickar, Doran, Wolkowitz, Gallucci, Chrousos et al., 1986; Breier, Wolkowitz, Doran, Bellar & Pickar, 1988; Kathol, Gehris, Carroll, Samuelson, Pitts, Meller et al., 1992; Nerozzi, Magnani, Sforza, Scaramucci, Cerilli, Moretti et al., 1990; Rao, Strebel, Halaris, Gross, Braunig, Huber et al., 1995; Risch, Lewine, Kalin, Jewart, Risby, Caudle et al., 1992) belegen oder gar eine geringere Cortisolsekretion bei Schizophrenen beobachteten (Brophy, Rush & Crow-

ley, 1983; Wolkowitz, Doran, Breier, Cohen & Pickar, 1986; Wik, 1995; Phassouliotis, Garner, Phillips, Bendall, Yun, Markulev et al., 2013).

Auch der zum Teil gefundene Zusammenhang zwischen endokrinen Veränderungen auf der einen und kognitiven Defiziten bzw. hirnhypophysologischen Abnormitäten auf der anderen Seite stützt die Annahme, dass es sich bei der Stresskaskade und den daran beteiligten neurobiologischen Strukturen möglicherweise um einen Risikofaktor oder Marker für die Entwicklung einer Psychose handelt (vgl. Corcoran et al., 2003). Hinsichtlich der Art der Beziehung beider Variablen zueinander erscheint naheliegend, dass eine Cortisoldysregulation diese Hirnabnormitäten verursachen könnte. So liefert die Literatur sowohl für psychopathologisch unauffällige Personen (Erickson, Drevets & Schulkin, 2003; Lupien, Fiocco, Wan, Maheu, Lord, Schramek et al., 2005) als auch für Schizophrene (Halari, Kumari, Mehrotra, Wheeler, Hines & Sharma, 2004; Walder, Walker & Lewine, 2000) Hinweise auf einen negativen Zusammenhang zwischen einem anhaltend hohen Cortisollevel und der kognitiven Leistung (vgl. Walker et al., 2008). Zudem scheint ein erhöhtes Cortisollevel bei depressiven und bei gesunden Personen einen Effekt auf das verbale Gedächtnis zu haben (Gomez, Posener, Keller, DeBattista, Solvason & Schatzberg, 2009) sowie bei schizophrenen Patienten ein verkleinertes Volumen des linken Hippocampus vorherzusagen (Mondelli et al., 2011). Schließlich belegen Tierstudien ebenso eine negative Assoziation zwischen dem GC-Level und dem Hippocampusvolumen (Ohl, Michaelis, Vollmann-Honsdorf, Kirschbaum & Fuchs, 2000; Coe, Kamer, Czeh, Gould, Reeves, Kirschbaum et al., 2003). Damit im Einklang konnte für Krankheiten beim Menschen, die mit einer erhöhten GC-Ausschüttung einhergehen, ein verringertes Hippocampusvolumen nachgewiesen werden (Sapolsky, 2003). Knüpft man schließlich vor dem Hintergrund dieser Befunde an das Allostase-Konzept von McEwen (1998) an, das die HHNA als eines der wichtigsten adaptiven (allostatischen) Systeme betrachtet, liegt die Vermutung nahe, dass die anatomischen Veränderungen gewisser Strukturen (insbesondere des Hippocampus) womöglich das Resultat einer langfristigen Anpassungsreaktion der HHNA an chronische Belastungen darstellen.

4.1.1.2 Abnormalitäten HHNA-assoziierter Hirnregionen bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

Eine bisher noch eher spärliche Befundlage deutet darauf hin, dass bereits bei Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko teils relevante Hirnveränderungen vorliegen (Pantelis, Velakoulis, McGorry, Wood, Suckling, Phillips et al., 2003). Etwa wurde für Patienten in der Prodromalphase einer Psychose in verschiedenen Hirnregionen eine Abnahme in der grauen Substanz bzw. Abnormalitäten der weißen Substanz gefunden (Witthaus, Brüne, Kaufmann, Bohner, Özgürdal, Gudlowski et al., 2008; Jacobson, Kelleher, Harley, Murthag, Clarke, Blanchard et al., 2010; Gothelf, Hoeft, Ueno, Sugiura, Lee, Thompson et al., 2011; Jung, Kim, Jang, Choi, Jung, Park et al., 2011). Darüber hinaus konnte in wenigen Studien sowohl für erstgradige Verwandte von Patienten mit einer Psychose (Mondelli, Dazzan, Gabilondo, Tournikioti, Walshe, Marshall et al., 2008) als auch für Patienten mit klinischem Risiko, an einer Psychose zu erkranken (*At-Risk-Mental-State, ARMS*) (Garner, Pariante, Wood, Velakoulis, Phillips, Soulsby et al., 2005; Büschlen, Berger, Borgwardt, Aston, Gschwandtner, Pflueger et al., 2011), ein im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vergrößertes Hypophysenvolumen nachgewiesen werden (vgl. Aiello, Horowitz, Hepgul, Pariante & Mondelli, 2012), das möglicherweise auf eine (stressassoziierte) Aktivierung der HHNA zurückzuführen ist (Garner et al., 2005; Büschlein et al., 2011). Dabei scheint das Hypophysenvolumen bei Patienten, die im Verlauf an einer Psychose erkrankten, größer zu sein als bei Personen, die keinen späteren Übergang in eine Psychose zu verzeichnen haben (Garner et al., 2005; Büschlen et al., 2011). Allerdings konnten Thompson, Phillips, Komesaroff, Yuen, Wood, Pantelis, et al. (2007b) den postulierten Zusammenhang zwischen Hypophysenvolumen und HHNA-Aktivität bei ARMS-Patienten nicht bestätigen: Sie fanden anhand einer kleinen Stichprobe keine Assoziation zwischen dem Plasmacortisol auf der einen und allgemeiner Psychopathologie, psychotischer Symptomatik, Hypophysen- und Hippocampusvolumen auf der anderen Seite. Stattdessen korrelierte das Plasmacortisol in ihrer Studie positiv mit dem Erleben von daily Hassles, Angst und Depression (ebd.).

Untersuchungen zu Veränderungen des Hippocampus im Prodromalstadium einer psychotischen Störung deuten insgesamt sowohl für Personen mit genetischem Psychoserisiko (z. B. Metanalyse von Boos, Aleman, Cahn, Hulshoff Pol & Kahn, 2007) als auch für ARMS-Patienten (z. B. Meisenzahl, Koutsouleris, Gaser, Bottlender, Schmidt, McGuire et al., 2008; Hur-

lemann, Jessen, Wagner, Frommann, Ruhrmann, Brockhaus et al., 2008; Wood, Kennedy, Phillips, Seal, Yucel, Nelson et al., 2010) – trotz jeweils einiger gegensätzlicher Befunde (z. B. Phillips, Velakoulis, Pantelis, Wood, Yuen, Yung, et al., 2002; Velakoulis, Wood, Wong, McGorry, Yung, Phillips et al., 2006; Goldman, Pezawas, Mattay, Fischl, Verchinski, Zolnick et al., 2008; Honea, Meyer-Lindenberg, Hobbs, Pezawas, Mattay, Egan et al., 2008; Buehlmann, Berger, Aston, Gschwandtner, Pflueger, Borgwardt et al., 2010) – auf eine Volumenreduktion im Vergleich zu gesunden Personen hin (vgl. Aiello et al., 2012).

4.1.1.2.1 Abnormitäten der HHNA-Aktivität bei genetischem Psychoserisiko

Die Cortisolsekretion als Bestandteil der HHNA-Aktivität wurde für Patienten mit genetischem oder klinischem Psychoserisiko bisher kaum im Kontrollgruppenvergleich mit gesunden Personen untersucht, wie ein aktuelle Review von Aiello et al. (2012) verdeutlicht. Die spärliche Befundlage hinsichtlich einer etwaigen Cortisoldysregulation bei Verwandte ersten Grades von Schizophrenen ist zudem bis dato inkonsistent (ebd., Day & Pariante, 2012). So berichten einerseits Collip, Nicolson, Lardinois, Lataster, van Os und Myin-Germeys (2011), dass Patienten mit einem erhöhten genetischen Psychoserisiko (Geschwister psychotischer Patienten) ein erhöhtes Tagescortisollevel aufweisen und eine stärkere Cortisolreaktion auf negative alltägliche Ereignisse im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigen. Darüber hinaus fanden auch Yildirim, Dogan, Semiz und Kilicli (2011) für erstgradige Verwandte von psychotischen Patienten erhöhte Cortisollevel. Andererseits konnten jedoch Marcelis, Cavalier, Gielen, Delespaul und van Os (2004) zwischen erstgradigen Verwandten von Patienten mit einer psychotischen Störung und gesunden Kontrollprobanden nach Injektion eines metabolischen Stressors (2-Deoxyglucose), der einen leichten, vorübergehenden Glucosemangel verursacht, (anders als für Schizophrene) keine Unterschiede in der Plasmacortisolreaktion belegen. Ähnlich fanden Brunelin, d'Amato, van Os, Cochet, Suaud-Chagny und Soud (2008) nach Injektion von 2-Desoxyglucose keinen Unterschied im Cortisolanstieg sowie auch im Vorfeld keine Unterschiede im Baselinecortisol zwischen psychotischen Patienten, deren Geschwistern und gesunden Kontrollpersonen.

4.1.1.2.2 Abnormalitäten der HHNA-Aktivität bei klinischem Psychoserisiko

Die Befundlage bezüglich einer HHNA-Hyperaktivität bei ARMS-Patienten (mit z. B. attenuierten Positivsymptomen) ist tendenziell eindeutiger, wenngleich auch hier einige wenige Studien zu abweichenden Ergebnissen kommen. Beispielsweise wurde für schizotypische Patienten sowohl im Vergleich zu gesunden Personen (Walker, Neumann, Baum, Davis, Diforio & Bergmann, 1996; Weinstein, Donald, Schiffmann, Walker & Bonsall, 1999; Mittal, Dhruv, Tessner, Walker & Walker, 2007) als auch im Vergleich zu Personen mit anderen Persönlichkeitsstörungen ein höheres Cortisollevel gefunden (Weinstein et al., 1999). Ähnlich konnten auch Walker, Brennan, Esterberg, Brasfield, Pearce und Compton (2010) anhand einer Stichprobe von 56 jugendlichen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko zeigen, dass diejenigen (N = 14), die später tatsächlich eine Psychose entwickelten, an zwei Follow-up-Terminen (an denen der Großteil dieser Patienten noch gar keinen Übergang in die Psychose erlitten hatte) höhere morgendliche Cortisollevel aufwiesen. Im Rahmen der derzeit noch nicht abgeschlossenen *North American Prodrome Longitudinal Study* (NAPLS; Addington, Cadenhead, Cornblatt, Mathalon, Mc Glashan, Perkins et al., 2012; Walker et al., 2013) fanden Walker und Mitarbeiter (2013) zudem mithilfe einer großen Stichprobe von N = 397 (256 CHR-Patienten und 141 Kontrollprobanden) für CHR-Patienten signifikant höhere Cortisollevel als für eine Vergleichsstichprobe ohne erhöhtes Psychoserisiko. Die Effektstärke ($r = Z / \sqrt{N}$) war hier allerdings mit $r = 0.25$ gering. In methodischer Hinsicht ist außerdem anzumerken, dass Walker et al. (2013) die morgendlichen Cortisolmessungen nicht in Abhängigkeit vom Aufwachzeitpunkt durchführten. Demgegenüber wiesen Thompson, Berger, Phillips, Komesaroff, Purcell und McGorry (2007a) anhand einer kleinen Stichprobe von 12 UHR-Patienten, bei denen sie den kombinierten Dexamethason-CRH-Test einsetzten, nach, dass diejenigen, die innerhalb von zwei Jahren keine Psychose entwickelten, 0min, 30min und 45min nach Erwachen ähnlich hohe Cortisollevel sowie 60min nach Erwachen sogar höhere Cortisollevel aufwiesen als diejenigen (N = 3), die einen Übergang in eine Psychose zu verzeichnen hatten.

Unter stimulierten Bedingungen konnten Mizrahi, Addington, Rusjan, Suridjan, Ng, Boileau et al. (2012) in einer weiteren aktuellen Studie beobachten, dass psychotische Patienten (N = 10) und CHR-Patienten (N = 12) im Vergleich zu gesunden Personen (N = 12) eine erhöhte Cortisolreaktion im Speichel auf Rechenaufgaben zeigen, die wiederum positiv mit einer ebenfalls bei Stress erhöhten Dopaminreaktion im assoziativen und sensomotorischen

Striatum assoziiert war. Hingegen berichten Pruessner, Bécharde-Evans, Boekestyn, Iyer, Pruessner und Malla (2013) für UHR-Patienten eine gegenüber gesunden Personen abgeschwächte Cortisolreaktion auf psychosozialen Stress (erfasst mit dem TSST).

4.1.1.2.3 Implikationen der inkonsistenten Befundlage zu etwaigen Veränderungen der Cortisolregulation im Prodromalstadium einer Psychose

Was lässt sich aus der für Patienten mit erhöhtem Psychoseerisiko im Vergleich zu der für Schizophrenen teils uneinheitlichen Befundlage ableiten? Auf der einen Seite steht die inkonsistente Befundlage bezüglich einer Cortisoldysregulation bei Patienten mit genetischem Psychoseerisiko der Annahme entgegen, eine HHNA-Fehlregulation (im Sinne einer HHNA-Hyperaktivität) stelle nicht nur einen biologischen Marker, sondern darüber hinaus auch einen Teil eines *genetisch* vermittelten Risikos dar (Aiello et al., 2012). Sofern sich bestätigt, dass eine HHNA-Dysregulation etwa erst bei Übergang in die Psychose entsteht, liegt vielmehr die Annahme einer (z. B. durch wiederholten Umweltstress, wiederholte Einnahme agonistischer Substanzen) erworbenen Sensitivierung des neuroendokrinen Systems nahe (Marcelis, et al., 2004), die mitunter durch das Fortschreiten der Erkrankung (z. B. eine Symptomexazerbation) selbst (mit)bedingt sein könnte. Hinsichtlich der Ätiologie einer HHNA-Hyperaktivität geben Aiello et al (2012) weiterhin zu bedenken, dass teils genau diejenigen Umweltfaktoren (Stressoren), die das Risiko für eine Psychose erhöhen (z. B. Geburtskomplikationen, Cannabis, Stimulanzien), auch die HHNA-Aktivität beeinflussen (vgl. auch Walker et al., 2008).

Auf der anderen Seite verweisen die Autoren jedoch auch auf aktuelle Studien (Steen et al., 2010; Taylor, Taylor, Markham, Geurts, Kanaskie & Koenig, 2011), die Hinweise dafür liefern, dass Gene, die das Risiko, an einer Psychose zu erkranken, vermitteln, vermutlich ebenfalls für eine HHNA-Hyperaktivität verantwortlich sind (Aiello et al., 2012). Demzufolge könnte die HHNA-Hyperaktivität dennoch Teil einer genetischen Vulnerabilität sein, die durch zusätzliches Einwirken von Umweltfaktoren zur Entstehung einer Psychose beiträgt (ebd.). Außerdem sind die beobachteten Abnormitäten der an der Stressregulation beteiligten Strukturen (z. B. Hypophyse und insbesondere des Hippocampus), die bereits bei erstgradigen Verwandten psychotischer Patienten gefunden wurden, möglicherweise selbst Teil einer genetischen Prädisposition (ebd.). In Anbetracht der fortschreitenden Veränderungen dieser Struk-

turen und stressassoziierten Prozesse im Krankheitsverlauf (z. B. Zunahme des Hypophysenvolumens und der Cortisolsekretion, s. o.) scheint diese genetische Prädisposition allerdings ihrerseits auch dem Einfluss weiterer Faktoren (z. B. Krankheitsprozessen) zu unterliegen (ebd.).

4.1.1.3 Schizophrene Symptomatik und Cortisolsekretion

Die Annahme, (psychosozialer) Stress habe eine Bedeutung für die Entwicklung und den Verlauf psychotischer Störungen, findet heute eine breite Anerkennung (vgl. Murri, Pariante, Dazzan, Hepgul, Papadopoulos, Zunszain et al., 2012), zumal einige Studien vorliegen, die eine positive Assoziation zwischen der Cortisolsekretion und der Ausprägung psychotischer Symptome (Positiv- und/oder Negativsymptome, schizotypischer Symptomatik) belegen (z. B. Sachar et al., 1970; Newcomer, Faustman, Whiteford, Moses & Csernansky, 1991; Tandon, 1991; Kaneko, Yokoyama, Hoshino, Takahagi, Murata, Watanabe et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker, Walder & Reynolds, 2001; Murri et al., 2012; Walker et al., 2013). Etwa konnten Murri und Mitarbeiter (2012) in einer aktuellen Studie mit einer Stichprobe von 55 *First-Episode-of-Psychosis*-Patienten (FEP-Patienten) beobachten, dass die CAR durch den Schweregrad verschiedener Symptomgruppen (z. B. positive Symptome, Desorganisation, Erregung) bei Ersterkrankten vorhergesagt wird. Eine andere aktuelle Studie weist einen positiven Zusammenhang zwischen dem (unstimulierten) Baselinecortisol und der Positivsymptomatik (bei Eingangserhebung) nach, obgleich sie keine Unterschiede im Cortisol zwischen FEP-Patienten und gesunden Personen aufzudecken vermochte (Garner, Phassouliotis, Phillips, Marklev, Butselaar, Bendall et al., 2011). Darüber hinaus ging in derselben Studie bei FEP-Patienten ein Abfall in der Cortisolsekretion mit einer Besserung der psychotischen, negativen und affektiven Symptome innerhalb von 12 Wochen einher (ebd.). Ähnlich fanden auch Walker et al. (2013) in ihrer bereits erwähnten Studie für CHR-Patienten einen schwachen Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen morgendlichen Cortisollevel auf der einen und positiven, negativen, generellen und desorganisierten Symptomen auf der anderen Seite. Es fiel allerdings auf, dass sich für die vier generellen Symptome der SOPS (G1: Schlafstörungen, G2: dysphorische Stimmungslage, G3: Bewegungsstörungen, G4: verringerte Stresstoleranz gegenüber alltäglichen Anforderungen), für die aufgrund ihrer inhaltlichen

Nähe zum Stressgeschehen ein Zusammenhang mit der HHNA-Aktivität zu erwarten gewesen wäre, nur zum Teil (schwache) Korrelationen zeigten (ebd.). Darüber hinaus konnten die Autoren anhand einer Teilstichprobe von 136 CHR-Patienten, für die 24-monatige Follow-up-Daten vorlagen, belegen, dass CHR-Patienten mit bereits psychotischen Symptomen höhere morgendliche Cortisollevel aufwiesen als Kontrollpersonen und CHR-Patienten in Remission. Sie interpretieren diesen Befund als Hinweis dafür, dass das Baselinecortisol bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose vermutlich mit dem Fortschreiten des Prodroms bzw. der Psychosenähe assoziiert ist (ebd.). Damit im Einklang beobachtete die Arbeitsgruppe um Walker bereits im Vorfeld bei Jugendlichen mit schizotypischen Symptomen, dass das basale Cortisollevel nicht nur schizotypische Symptome für die nächsten ein bis zwei Jahre voraussagt (Walker et al., 2001), sondern mitunter auch das Risiko, an einer psychotischen Störung nach Achse I des DSM-IV zu erkranken (Walker & Walder, 2003).

Zusammenfassend liefern derartige Befunde zur Assoziation der Cortisolsekretion mit schizophrenen Symptomen einen (weiteren) Hinweis dafür, dass es sich bei der Stresskaskade möglicherweise um einen Risikofaktor oder Marker für die Entwicklung einer Psychose (vgl. Corcoran et al., 2003) bzw. bestimmter Symptome (wie Misstrauen, verringerte Stressoleranz und affektive Symptome) handeln könne (Corcoran et al., 2012). Allerdings ist in diesem Zusammenhang zweierlei zu beachten: Zum einen sind die Assoziationen zwischen Symptomatik und Cortisolsekretion für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko den wenigen Studien zufolge eher schwach (Walker et al., 2013) oder können sogar – etwa für die „overall positive symptom severity“ – überhaupt nicht aufgedeckt werden (Corcoran et al., 2012, S. 171). Zum anderen ist vor dem Hintergrund ausgesprochen inkonsistenter Befunde zum Zusammenhang zwischen Cortisolsekretion und *bestimmten* Symptomen nach wie vor ungeklärt, in welcher Beziehung die für Psychosepatienten vielfach nachgewiesenen Abnormitäten der HHNA-Aktivität mit der Erkrankung bzw. Symptomatik stehen. So zeigt die Metaanalyse von Murri et al. (2012), dass je nach Studie unterschiedliche Symptomkonstellationen mit der Cortisolsekretion assoziiert zu sein scheinen. Die Autoren regen daher an, künftig für eine Aufklärung des Zusammenhangs von Cortisolsekretion und Symptomatik sowie für eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zwischen verschiedenen Diagnoseuntergruppen (z. B. Schizophrenie, schizophrenieforme Störungen und schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch oder depressiv) und der jeweiligen Erkrankungsphase zu differenzieren. Methodisch fordern sie zudem eine einheitliche Erhebung der Cortisolsekretion anhand etablierter Standards so-

wie den Einsatz vergleichbarer Instrumente zur Erfassung der psychopathologischer Daten (ebd.).

4.1.1.4 Erhöhtes, subjektives Stresserleben bei Schizophrenen und UHR-Patienten

Schließlich wird die Annahme, die HHNA-Aktivität sei ein biologischer Marker der Schizophrenie, dadurch untermauert, dass schizophrene Patienten eine höhere Stresssensitivität als gesunde Personen aufweisen (Lupien, 2000; Myin-Germeys et al., 2001, Yung et al. 2004; Myin-Germeys et al., 2005; Myin-Germeys & van Os 2007). Dabei sind Schizophrene nicht objektiv mehr stressreichen Lebensereignissen ausgesetzt als nicht Betroffene, sondern berichten stattdessen häufiger ein erhöhtes, subjektives Stresserleben (Norman & Malla, 1993; Walker & Diforio, 1997). Ähnlich reagieren sie auf alltäglichen Stress vergleichsweise stärker mit negativen Emotionen (Myin-Germeys et al., 2001). Auch für UHR-Patienten konnte nachgewiesen werden, dass sie, obwohl sie eher weniger alltäglichen Stressoren ausgesetzt sind, diese als belastender erleben und selbst den Eindruck haben, weniger adäquat mit Stress umzugehen (Phillips, Edwards & Francey, 2012).

4.1.2 Neuronale Modelle eines Zusammenhangs von Stress und Dysregulation des Dopaminsystems bei Schizophrenen

Vor dem Hintergrund zahlreicher Befunde, die auf einen Zusammenhang zwischen (physiologischen und psychologischen) Stressaspekten und schizophrenen Krankheitsprozessen hindeuten, stellt sich die Frage, welche Mechanismen einem solchen Zusammenhang zugrunde liegen könnten. Einen Anknüpfungspunkt bildet insbesondere das Dopaminsystem.

Das Dopaminsystem spielt eine zentrale Rolle bei schizophrenen Störungen: So können etwa bestimmte Substanzen (z. B. L-Dopa und Psychostimulanzien, wie Methylphenidate und Amphetamin), die die Dopaminausschüttung erhöhen, eine Psychose verstärken (Angrist, Thompson, Shopsin & Gershon, 1975) oder bei gesunden Personen bzw. nicht-psychotischen Patienten (z. B. Parkinson-Patienten) Symptome hervorrufen, die mit denen der Schizophrenie nahezu identisch sind (Angrist, Sathanathan, Wilk & Gershon, 1974; Friedman & Sienkiewicz, 1991; Giladi, Treves, Paleacu, Shabtai, Orlov, Kandinov et al., 2000). Des Weiteren

beruht die Wirkung antipsychotischer Substanzen auf einer Abschwächung der Dopamintransmission bzw. Blockade von Dopaminrezeptoren (Carlsson & Lindqvist, 1963; Creese, Burt & Snyder, 1976; Seeman, Lee, Chau-Wong & Wong, 1976; Kapur & Remington, 2001). Nicht zuletzt zeigen bildgebende Untersuchungen, dass die Dopaminausschüttung (z. B. nach Amphetamingabe) im Gehirn Schizophrener höher ist als bei gesunden Kontrollen (Grace, 1991; Laruelle, 1998).

Im Folgenden werden zwei Ansätze dargestellt, die zur Erklärung eines Zusammenhangs von Schizophrenie und Stress auf eine Assoziation von Dopaminsystem und stressassoziierten Prozessen rekurren.

4.1.2.1 Störung interaktiver Projektionssysteme als potentielle Ursache eines Zusammenhangs von Stress und Schizophrenie (nach Grace, 2010)

Nach Grace (2010) sind an einer adäquaten Dopaminreaktion des Organismus auf Umweltreize offenbar zwei interaktive Projektionssysteme beteiligt: (1) das pedunculo-pontine Tegmentum im Hirnstamm und (2) das ventrale Subiculum des Hippocampus. Das pedunculo-pontine Tegmentum löst als Reaktion auf einen Umweltreiz impulsartig ein heftiges Feuern von Aktionspotentiale in Dopaminneuronen aus. Dieses Feuern erfolgt jedoch lediglich in den spontan feuernden Dopaminneuronen, deren Anzahl wiederum vom ventralen Subiculum vorgegeben wird und das seinerseits vermutlich die Effekte von Stress moderiert (ebd.). Um die Reaktivität des Dopaminsystems an die Bedürfnisse des Organismus und die Umweltbedingungen anzupassen und es etwa vor einer Hyperreaktivität zu schützen, müssen diese beiden Projektionssysteme in adaptiver Weise miteinander interagieren.

Bei Schizophrenen ist das Dopaminsystem möglicherweise aufgrund von Veränderungen in diesen Regulationssystemen – zum Beispiel in Form einer Hyperaktivität des ventralen Subiculus) – überaktiv, so dass es in Folge einer erhöhten Dopaminausschüttung zu einem Zustand der Hypervigilanz kommt (ebd.). Hinweise auf einen derartigen Versuchungsmechanismus stammen mitunter von Studien am Tier-Modell der Schizophrenie: Etwa konnte gezeigt werden, dass durch Inaktivierung des ventralen Subiculus die Reaktion auf eine Amphetamingabe normalisiert und damit die erhöhte Dopaminausschüttung verhindert wird (Valenti & Grace, 2008; Lodge & Grace, 2011). Auch Lodge und Grace (2007) beobachteten bei Rat-

ten, dass eine (schizophrenieähnliche) Hyperaktivität der spontan feuernenden Dopaminneuronen und eine Amphetamin-Sensitization durch eine Inaktivierung des ventralen Subiculus wieder auf Baselinenniveau gebracht werden können. Nicht zuletzt bewirken Stress und Amphetaminkonsum offenbar auch eine wechselseitige Sensitivierung (Antelman, Eichler, Black & Kocan, 1980; Pacchioni, Gioino, Assis & Cancela, 2002), der zufolge Ratten in Folge einer Stresssituation auf Amphetamingabe eine stärkere Verhaltensreaktion (Pacchioni, Gioino, Assis & Cancela, 2002) und eine erhöhte Dopaminaktivität zeigen, wobei letztere sich wiederum durch eine Inaktivierung des ventralen Subiculus normalisiert (Valenti & Grace, 2008).

Auch wenn die im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar sind, geben die hier beobachteten Auswirkungen veränderter Projektionsysteme einen Einblick in die potentiellen neuronalen Hintergründe eines Zusammenhangs zwischen Stress und Psychose.

4.1.2.2 Das neurale Diathese-Stress-Modell nach Walker und Diforio (1997)

Auch das neuronale Diathese-Stress-Modell von Walker und Diforio (1997) greift den Gedanken auf, dass das Dopaminsystem einen Mechanismus darstellt, über den Stress mit der Schizophrenievulnerabilität zu interagieren scheint (vgl. Corcoran et al., 2001). Indem es den Diathesebegriff weiter fasst, integriert es die biologischen Aspekte der Stressreaktion, einschließlich der HHNA mit ihren Bestandteilen, wie dem Cortisol. Es basiert auf der Grundannahme, dass ein prä- bzw. perinatal erworbener Hippocampuschaden bei genetisch bedingter Abnormalität des Dopaminsystems die Wahrscheinlichkeit, an einer Schizophrenie zu erkranken, deutlich erhöht. Dies kommt dem Modell zufolge dadurch zustande, dass eine erhöhte Cortisolausschüttung, ausgelöst durch einen psychosozialen Stressor, das subkortikale Dopaminsystem beeinflusst, das mit der Cortisolausschüttung in Wechselwirkung steht. Da der geschädigte Hippocampus seine negative Feedbackwirkung nicht mehr (oder nur noch eingeschränkt) ausüben kann, führt dies nicht nur zu Hypercortisolismus, sondern auch zur Überaktivierung des abnormen Dopaminsystems und in Folge dessen zur Veränderung der Dopaminrezeptoren und -synthese. Umgekehrt verstärkt jedoch auch die Dopaminausschüttung die Cortisolsekretion und es kommt zu einer erhöhten Stresssensitivität und schließlich zu psychotischen Symptomen (Walker & Diforio, 1997).

Inzwischen ist gut belegt (Walker et al., 2008), dass die Einnahme von Amphetaminen (Wand, Oswald, Caul, Wong, Johnson, Zhou et al., 2007) bzw. die Verabreichung von Dopaminagonisten nicht nur zum Auftreten oder einer Exazerbation psychotischer Symptome, sondern ebenfalls zu einer erhöhten Cortisolausschüttung führt (z. B. Grady, Broocks, Canter, Piggott, Dubbert, Hill et al., 1996; Oswald, Wong, McCaul, Zhou, Kuwabara, Choi et al., 2005; Walker, McMillan & Mittal, 2007), wobei es auch gegensätzliche Befunde gibt, die eine abgeschwächte Cortisolreaktion auf Dopaminagonistengabe belegen (z. B. Meltzer, Lee & Jayathilake, 2001). Ähnliches gilt für psychologische Stressoren. So fanden Mizrahi et al. (2012) in der bereits in Kap. 4.1.1.1 erwähnten Studie, dass die unter mentalem Stress bei psychotischen und CHR-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen erhöhte Cortisolreaktion im Speichel und die erhöhte Dopaminreaktion im assoziativen und sensomotorischen Striatum positiv miteinander assoziiert sind. Darüber hinaus hemmt umgekehrt die Gabe von Antipsychotika die HHNA-Aktivität, indem insbesondere Responder eine deutlich abgeschwächte Cortisolsekretion zeigen (vgl. Kap. 4.1.1.1, Walker et al., 2008). Demgegenüber gibt es aber auch Studien, wie die von Walker et al. (2013), die keine signifikante Korrelation zwischen dem basalen Cortisolspiegel und der Gabe von Antipsychotika, Antidepressiva, Stimulanzien sowie Stimmungsstabilisatoren fanden.

Das neuronale Diathese-Stress-Modell ist ein durch bisherige Befunde gestützter Versuch, zu erörtern, inwieweit Stress möglicherweise einen Ausbruch einer Schizophrenie beeinflussen könnte. Als Beleg für die Gültigkeit ihres Modells werten Walker und Diforio (1997) insbesondere das in vielen Studien gefundene, höhere (unstimulierte) basale Cortisollevel bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (z. B. Morphy et al., 1985; Gil-Ad et al., 1986; Lerer et al., 1988; Altamura et al., 1989; Copolov et al., 1989; Whalley et al., 1989; Breier & Buchanan, 1992; Monteleone et al., 1992; Plocka et al., 1992; Ryan et al., 2004). Außerdem wird das Modell durch die beobachtete Assoziation von Cortisollevel und Symptomschwere untermauert (Franzen, 1971).

Als Hinweis dafür, dass ein erhöhtes basales Cortisollevel tatsächlich die Ursache und nicht die Folge einer Symptomexazerbation ist, beziehen sich Walker und Diforio (1997) auf die Studie von Sachar et al. (1970), die ein höheres Cortisollevel unmittelbar vor einer psychotischen Episode verglichen mit Phasen der Remission belegt. Aber auch in aktuelleren Studien konnte gezeigt werden, dass die Cortisolsekretion bei Schizophrenen (Walder, Walker &

Lewine, 2000) und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko (Walker et al., 2001) mit der Intensität positiver Symptome assoziiert ist.

Ebenso stützt der Befund, dass bei schizophrenen Patienten gehäuft Abnormitäten des Hippocampus vorliegen (vgl. Kap. 4.1.1.1), der wiederum eine wichtige Funktion für die Regulation der HHNA-Aktivität ausübt (Rensing et al., 2006), die Bedeutung des endokrinen Systems bei der Entstehung schizophrener Symptome. So konnte in einer aktuellen Studie mit 14 gesunden Männern im Alter von 18 bis 30 Jahren gezeigt werden, dass nach Erhalt von 100mg Hydrocortison (anstelle eines Placebos) ein geringerer Cortisolspiegel mit einem größeren rechten und Gesamthippocampusvolumen einherging (Tessner, Walker, Dhruv, Hochman & Hamann, 2007). Dies legt nahe, dass das Hippocampusvolumen für die effektive Modulation der Cortisolsekretion im Sinne einer negative Feedbackwirkung relevant zu sein scheint (ebd.).

Mit dem Einwand, ein erhöhtes Cortisollevel sei womöglich nicht schizophreniespezifisch (Cotter & Pariante, 2000; Jones & Fernyhough, 2007), setzen sich bereits Walker und Diforio (1997) auseinander. Sie rekurrieren diesbezüglich insbesondere auf Wolkowitz, Doran, Breier, Roy und Pickar (1989), denen zufolge der Effekt von Corticosteroiden auf Dopamin vermutlich deshalb syndromspezifisch ist, weil schizophrene Patienten auf diese im Vergleich zu anderen Patientengruppen mit einer besonders ausgeprägten Dopaminausschüttung reagieren (Walker & Diforio, 1997).

4.1.3 Genetische Gesichtspunkte der subkortikalen Dopaminausschüttung und Stresssensitivität bei Schizophrenen

Hinsichtlich der Verursachung schizophrener Störungen gibt es inzwischen immer mehr Hinweise auf eine Gen-Umwelt-Interaktion, derzufolge der Einfluss, den Umweltreize auf die Psychopathologie bzw. das Psychoserisiko ausüben, mitunter genetisch vermittelt wird (z. B. Tienari, Wynne, Sorri, Lathi, Läksy, Moring et al., 2004; Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray, Harrington et al., 2005; Henquet, Murray, Linszen & van Os, 2005). Etwa wird angenommen, dass Genausprägungen und Umweltstressoren (z. B. Cannabiskonsum) zusammenwirken und die Verlagerung der subkortikalen Dopaminkontrolle bei Schizophrenie mitbedingen (Caspi et al., 2005; Henquet, Rosa, Krabbendam, Papiol, Fananás, Drukker et al., 2006).

Auf besonderes Interesse stieß in den vergangenen Jahren, ein Gen, welches das Enzym *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) kodiert und postsynaptisch die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin inaktiviert. Die Entstehung von Schizophrenie wird dabei mit einem funktionellen Polymorphismus dieses Gens, COMT^{Val 158 Met}, in Verbindung gebracht, der durch eine Veränderung von Valin (Val) zu Methionin (Met) entsteht und dadurch die Funktion des Enzyms beeinflusst. Nach Chen, Lipska, Halim, Ma, Matsumoto, Melhem et al. (2004) haben Menschen mit einem Val/Val-Genotyp eine um 40% höhere Enzymaktivität als Menschen mit einem Met/Met-Genotyp. Allerdings sind die Befunde von Studien, die COMT^{Val 158 Met} als ein spezifisches Risikogen für Schizophrenie untersuchten, bisher recht uneinheitlich (vgl. van Winkel et al., 2008a). Während einige Studien eine Bedeutung von Met für die Entstehung einer Schizophrenie belegen (z. B. Ohmori, Shinkai, Kojima, Terao, Suzuki, Mita et al., 1998; Kotler, Barak, Cohen, Averbuch, Grinshpoon, Gritsenko et al., 1999; Park, Yoon, Kim, Park, Hirvonen & Kang, 2002), betonen andere einen Zusammenhang mit Val (z. B. Glatt, Faraone & Tsuang, 2003; Kremer, Pinto, Murad, Muhaheed, Bannoura, Muller et al., 2003; Wonodi, Stine, Mitchell, Buchanan & Thaker, 2003; Chen, Wang, O'Neill, Walsh & Kendler, 2004; Sanders, Rusu, Duan, Vander Molen, Hou, Schwab et al., 2005). Darüber hinaus gibt es Metaanalysen (Fan, Zhang, Gu, Li, Sun, Wang et al., 2005; Munafò, Bowes, Clark & Flint, 2005) und Studien (Williams, Glaser, Williams, Norton, Zammit, MacGregor et al., 2005b), die derartige Zusammenhänge nur ansatzweise oder gar nicht bestätigen (vgl. van Winkel et al., 2008a).

Dennoch wird davon ausgegangen, dass beide Allele (Val und Met) einen Einfluss auf die Entwicklung psychotischer Symptome haben (ebd.). Während etwa Caspi et al. (2005), Henquet et al. (2006) sowie Henquet, Rosa, Delespaul, Papiol, Fananás, van Os et al. (2009) zeigen konnten, dass das Val-Allel mit dem Konsum von Cannabis interagiert und dadurch vermutlich das Psychoserisiko moderiert, fanden van Winkel et al. (2008a) Hinweise darauf, dass das Met-Allel vermutlich mit einer erhöhten Stresssensitivität assoziiert ist. Die Befunde legen nahe, dass der COMT^{Val 158 Met}-Polymorphismus affektive und psychotische Reaktionen auf Stress bei Patienten mit Psychose moderiert. Sie untermauern die Annahme einer Gen-Umwelt-Interaktion bei der Entstehung psychotischer Symptome.

Kritisch ist allerdings anzumerken, dass die Studie von van Winkel und Mitarbeitern (2008a) auf einem Querschnittsdesign beruht und ausschließlich cannabiskonsumierende Patienten mit gesunden Kontrollprobanden vergleicht. Im Hinblick auf eine Gen-Umwelt-Interak-

tion wurde in den letzten rund zehn Jahren insbesondere auch die Bedeutung *epigenetischer Veränderungen* (z. B. eine modifizierte DNA- oder Chromatinstruktur), die die Genexpression beeinflussen, für schizophrene Störungen untersucht (vgl. Kinoshita, Numata, Tajima, Shimodera, Imoto & Ohmori, 2013). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass offenbar auch diese Veränderungen äußeren Faktoren (z. B. Stress, Traumata, Cannabiskonsum, Kokainkonsum, Alter des Vaters bei Zeugung) zu unterliegen scheinen (z. B. Freeman, Brebner, Lynch, Patel, Robertson, Roberts et al., 2002; McClung & Nestler, 2003; Perrin, Brown & Malaspina, 2007; Villares, 2007; Ramsay, Kelleher, Flannery, Clarke, Lynch, Harley et al., 2013).

4.2 Schizophrenie und psychologische Stressaspekte

Wie aus Kapitel 4.1 hervorgeht, befassten sich inzwischen viele Studien mit der Bedeutung der endokrinen Stressregulation für die Entstehung und den Verlauf psychotischer Störungen. Die Schizophrenie betreffend gibt es zudem drei weitere Aspekte von Stress, denen die bisherigen Forschungsbemühungen galten und die im Folgenden erläutert werden sollen:

- (1) Dies sind zum einen (*kritische*) *Lebensereignisse*, insbesondere in Form von Kindheits-traumata, die als potentiell ätiologische Faktoren der Schizophrenie diskutiert werden (z. B. Ross, Anderson & Clark, 1994; Thompson, Yung, Simmons, Leicester, Francey, McNab et al., 2008; Thompson, Kelly, Kimhy, Harkavy-Friedman, Khan, Messinger et al., 2009; Thompson, Nelson, McNab, Simmons, Leicester, McGorry et al., 2010).
- (2) Zum anderen gilt das Interesse den *daily Hassles* bzw. dem *minor daily Stress* sowie dessen Rolle bei der Entstehung einer Psychose (Kanner et al., 1981). Neben der Frage, inwiefern alltäglicher Stress den Ausbruch einer schizophrenen Störung begünstigt, wird dabei auch sein Einfluss auf die Stimmung (Myin-Germeys et al., 2001) sowie die Intensität psychotischer Symptome bei bereits erkrankten Patienten oder erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten untersucht (Myin-Germeys et al., 2005).
- (3) Nicht zuletzt richtet sich die Aufmerksamkeit ebenso auf etwaige Besonderheiten im *Copingverhalten* von Schizophrenen und deren Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf der Störung (z. B. Wiedl, 1992; Lee, Lieh-Mak, Yu & Spinks, 1993; Jansen, Gispen-de Wied & Kahn, 2000; Strous, Ratner, Gibel, Ponizovsky & Ritsner, 2005; Lysaker, Whitney & Davis, 2006; Lee, Kim, Park, Park, Kang, Lee et al., 2011).

Über diese drei Aspekte hinaus, ist noch ein weiterer zu benennen, der im Rahmen von Familienbetreuungsansätzen Bedeutung erlangte und unter dem Begriff „Expressed Emotions“ seit den 1970er Jahren intensiv untersucht wurde. Der Expressed-Emotions-Ansatz nimmt einen entscheidenden Einfluss der emotionalen Atmosphäre in der Familie in Form des Verhaltens und der Einstellungen (insbesondere Kritik, Feindseligkeit und emotionales Überengagement) von engen Bezugspersonen auf den Krankheitsausbruch, den Krankheitsverlauf, die Symptomschwere sowie die Rückfallrate schizophrener Patienten bzw. von UHR-Patienten an (Brown, Birley & Wing, 1972; Vaughn & Leff, 1976; Kuipers, 1979; Vaughn, Snyder, Jones, Freeman & Falloon, 1984; Kavanagh, 1992; Butzlaff & Hooley, 1998; O'Brien, Zinberg, Ho, Rudd, Kopelowicz, Daley et al., 2009). Da sich Untersuchungen zur Bedeutung von Expressed Emotions bei der Entstehung schizophrener Störungen jedoch auf eine spezielle Form von alltäglichem Stress beziehen, überschreiten sie den thematischen Rahmen der vorliegenden Arbeit. Sie werden daher im Folgenden nicht weiter ausgeführt.

4.2.1 Schizophrenie und critical Life Events

Im Rahmen des Life-Event-Ansatzes von Lazarus und Folkman (1984) werden unter Lebensereignissen größere Veränderungen der Lebensumstände verstanden, die weder selten noch unüblich sind, jedoch in der Regel außerhalb der Kontrolle des Individuums liegen (z. B. Tod eines nahen Angehörigen) oder durch seine eigene Handlungen beeinflusst werden (z. B. Scheidung, Elternschaft). Den Autoren zu Folge sind diese Ereignisse mit adaptiven Prozessen und oft auch mit einem gewissen Maß an Leid und Anstrengung verbunden, selbst wenn es sich um positive Ereignisse handelt (vgl. Phillips et al., 2007).

Studien, die den Einfluss von Stress auf psychotische Erkrankungen erfassen, stützen sich oftmals auf den Life-Event-Ansatz und vergleichen die Anzahl kritischer Lebensereignisse vor dem Ausbruch einer Krankheit mit der Anzahl kritischer Lebensereignisse in Remissionsphasen bzw. bei Abwesenheit der Krankheit (vgl. ebd.). Zahlreichen epidemiologischen Studien zufolge besteht inzwischen Einigkeit darüber, dass die Anzahl bzw. das Vorliegen (kritischer) Lebensereignisse mit der Symptomatik, dem Beginn und dem Verlauf psychotischer Symptome (klinisch und subklinisch) in Zusammenhang steht (Lukoff, Snyder, Ventura & Nuechterlein, 1984; Goff, Brotman, Kindlon, Waites & Amico, 1991; Bebbington, Wilkins,

Jones, Foerster, Murray, Toone et al., 1993; Bebbington, Wilkins, Sham, Jones, Van Os, Murray et al., 1996; Bebbington, Bhugra, Brugha, Singleton, Farrell, Jenkins et al., 2004; Norman & Malla, 1993; Greenfield, Strakowski, Tohen, Batson & Kolbrener, 1994; Janssen, Krabbendam, Bak, Hanssen, Vollebergh, de Graaf et al., 2004; Lataster, van Os, Drukker, Henquet, Ferron, Gunther et al., 2006; Spauwen, Krabbendam, Rieb, Wittchen & van Os, 2006; Kelleher, Harley, Lynch, Arseneault, Fitzpatrick & Cannon, 2008; Mondelli et al., 2010a, Hainsworth, Starling, Band, Groen & Munos, 2011; Lardinois, Lataster, Mengelers, van Os & Myin-Germeys, 2011).

Als stressreiche Lebensereignisse, für die eine Assoziation mit einer Psychose bzw. psychotischen Symptomen nachgewiesen wurde, lassen sich neben Kindheitstraumata (z. B. körperliche oder seelische Misshandlung bzw. Vernachlässigung, emotionaler oder sexueller Missbrauch) exemplarisch auch Migration, Mobbing und Diskriminierung nennen (Bhui, Abdi, Abdi, Pereira, Dualeh, Robertson et al., 2003; Janssen, Hanssen, Bak, Bijl, de Graaf, Vollebergh et al., 2003; Zolkowska, Cantor-Graae & McNeil, 2003; Hutchinson & Haasen, 2004; Cantor-Graae & Selten, 2005; Read, van Os, Morrison & Ross, 2005; Lataster et al., 2006; Weiser, Werbeloff, Vishna, Yoffe, Lubin, Shmushkevitch et al., 2008).

Eine der meist zitierten Studien, die den Zusammenhang zwischen Life Events und dem Beginn einer Psychose untersuchte, ist die Studie von Brown und Birley (1968). Die Autoren fanden, dass Psychosepatienten drei Monate vor einer Unterbringung in eine psychiatrische Abteilung beinahe doppelt so vielen Lebensereignissen ausgesetzt waren als eine gesunde, hinsichtlich Alter gematchte Kontrollgruppe ebenfalls drei Monate vor der Untersuchung (ebd.). Obwohl diese Studie häufig zitiert und für kausale Schlussfolgerungen herangezogen wurde, erfuhr sie aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen Ersterkrankten und Patienten mit Rückfällen ebenso häufig Kritik (Phillips et al. 2007).

Psychotische Patienten weisen weiterhin eine relativ hohe Prävalenz von Traumata auf (Lysaker, Meyer, Evans & Marks, 2001; Gearon, Kaltmann, Brown & Bellack, 2003; Resnick, Bond & Mueser, 2003; Mueser, Salyers, Rosenberg, Goodma, Essock, Osher et al., 2004; Lysaker, Beattie, Strasburger & Davis, 2005; Larsson, Andreassen, Aas, Røssberg, Mork, Steen et al., 2013). Zwischen 1/3 und 2/3 der Frauen und 1/4 bis 1/3 der Männer mit schweren psychischen Erkrankungen bzw. mit einer Störung aus dem Schizophreniespektrum wurden epidemiologischen Studien zufolge als Kind sexuell missbraucht (Goodman, Dutton & Harris,

1995; Mueser, Trumbetta, Rosenberg, Vidaver, Doodman, Osher et al., 1998; Lysaker et al., 2001).

Neben einer erhöhten erhöhten Traumaausprägung gibt es weitere Hinweise auf eine Assoziation von Traumata und psychotischen Prozessen: So zeigten Lardinois et al. (2011), dass bei Patienten, die vor weniger als zehn Jahren ihre erste psychotische Episode erlebten, Kindheitstraumata mit einer stärkeren emotionalen und psychotischen Reaktion auf alltägliche Stressoren im Erwachsenenalter einhergehen. Die Autoren schließen daraus, dass die erhöhte Stressreaktivität demnach nicht nur Ausdruck einer genetischen Belastung sei, sondern möglicherweise auch eine erworbene Vulnerabilität aufgrund vorausgehender traumatischer Erfahrungen darstelle (ebd.). Janssen und Mitarbeiter (2004) konnten des Weiteren beobachten, dass Kindheitstraumata die Entwicklung psychotischer Symptome im Erwachsenenalter in Abhängigkeit von ihrer Intensität beeinflussen. Darüber hinaus berichten Shevlin, Dorahy und Adamson (2007), dass körperlicher Missbrauch nicht nur eine Psychose vorherzusagen scheint, sondern dass dieser Zusammenhang möglicherweise auch über das Geschlecht moderiert wird: So war die Vorhersagekraft von Missbrauchserfahrungen bei männlichen Patienten größer als bei weiblichen (ebd.). Zudem zeigten Goldstone, Farhall und Ong (2012), dass der Zusammenhang von sexuellem Trauma und Vulnerabilität für Halluzinationen bei Patienten mit einer Psychose über dysfunktionales Coping (experiential avoidance) vermittelt wird.

Als differentialdiagnostische Schwierigkeit ist zu bedenken, dass massive Traumata nachhaltig und langfristig beeinträchtigend wirken können und eine PTBS daher möglicherweise als psychotische Erkrankungen missinterpretiert wird (Phillips et al., 2007). So weisen Kriegsveteranen mit einer PTBS häufiger Halluzinationen und Paranoia auf als Veteranen ohne PTBS (Butler, Mueser, Sprock & Braff, 1996). Zudem ist die psychotische Symptomatik bei Veteranen positiv mit der Schwere der PTBS-Symptomatik assoziiert (Hamner, Frueh, Ulmer & Arana, 1999; Sautter, Braily, Uddo, Hamilton, Beard & Borges, 1999).

Auf Symptomebene scheinen insbesondere Positivsymptome und dissoziative Symptome mit (Kindheits-)Traumata zu korrelieren (Goff et al., 1991; Greenfield et al., 1994; Ross et al., 1994; Holowka, King, Saheb, Pukall & Brunet, 2003; Hardy, Fowler, Freeman, Smith, Steel, Evans et al., 2005; Schäfer, Harfst, Aderhold, Briken, Lehmann, Moritz et al., 2006; Lysaker & LaRocco, 2008; Goldstone et al., 2012). Neben einer ausgeprägteren dissoziativen Symptomatik, die teilweise auch bei verschiedenen anderen psychiatrischen Erkrankungen (z. B. bei der PTBS, der Borderlinepersönlichkeitsstörung und bei schwerer Depression) auftreten kann,

berichten Ross et al. (1994) für schizophrene Patienten mit Missbrauchserfahrungen (im Vergleich zu Schizophrenen, die nicht missbraucht wurden) zudem eine stärkere Positivsymptomatik (z. B. Beziehungsideen, kommentierende Stimmen, paranoide Gedanken, Gedankeneingabe, visuelle Halluzinationen und die Idee, die Gedanken anderer lesen zu können). Darüber hinaus konnten Thompson und Mitarbeiter (2010) in einer UHR-Stichprobe zeigen, dass attenuierte psychotische Symptome mit sexuellem Inhalt (z. B. die Wahnidee, auf der Toilette oder unter der Dusche beobachtet zu werden) mit sexuellen Kindheitstraumata in der Vorgeschichte assoziiert waren. Auch Hardy et al. (2005) fanden bei insgesamt 40 traumatisierten Patienten mit einer nicht-affektiven Psychose eine 57,5%ige Übereinstimmung zwischen dem halluzinatorischem Inhalt und den Traumathemen. Weiterhin beobachteten Lysaker und LaRocco (2008) bei 68 Patienten mit einer Störung aus dem Schizophreniespektrum, die zusätzlich alle mindestens ein traumatisches Ereignis aus ihrer Vergangenheit benennen konnten, dass (psychotische) Wahnsymptome mit Intrusionen, Vermeidung und der Anzahl signifikanter Traumaskalen im Trauma Symptom Inventory (TSI, John Briere, 1995) korrelierten. Zudem waren Halluzinationen mit Irritierbarkeit und der Gesamtzahl erhöhter Traumaskalen assoziiert (Lysaker & LaRocco, 2008). Diese Befunde deuten insgesamt darauf hin, dass Traumasymptome in einer schizophrenen Phase möglicherweise ähnlich erlebt werden, darüber hinaus jedoch mit den typischen phänomenologischen Symptomen einer Schizophrenie (z. B. Wahnideen) zum Ausdruck kommen (ebd.).

Auch wenn zahlreiche Studien eine Assoziation von Traumatisierung und Psychose zeigen, ist nach wie vor nicht abschließend geklärt, inwiefern kritische Lebensereignisse einen Einfluss auf eine psychotische Erkrankung ausüben und ob sie etwa einen kausalen Faktor bei der Entstehung einer Psychose darstellen. Dies liegt mitunter daran, dass viele Studien, die einen Zusammenhang zwischen Traumatisierung und Psychose herausstellen, methodische Mängel (z. B. aufgrund fehlender Kontrollgruppen oder heterogener bzw. unklarer Stichproben) aufweisen (vgl. Morgan & Fischer, 2007; Bendall, Jackson, Hulbert & McGorry, 2008) und wiederum andere den Effekt von kritischen Lebensereignissen auf eine psychotische Entwicklung nicht bestätigen: Während etwa Ventura, Nuechterlein, Lukoff und Hardesty (1989) und Pallanti, Quercioli und Pazzagli (1997) berichten, dass Schizophrene innerhalb der vier Wochen unmittelbar vor einen Rückfall mehr Life Events erlebten, konnten Hirsch, Bowen, Emmani, Cramer, Jolley, Haw et al. (1996) nicht bestätigen, dass Life Events einen Rückfall auslösen. Zudem fanden einige Studien retrospektiv keine gegenüber Kontrollpersonen erhöhte

Anzahl von Life Events vor dem Ausbruch einer psychotischen Erkrankung (z. B. Chung, Langeluddecke & Tennant, 1986; Gruen & Baron, 1984; Malzacher, Merz & Ebonether, 1981). Ebenso konträr ist der Befund von van Os, Fahy, Bebbington, Jones, Wilkins, Sham et al. (1994), dem zufolge Schizophrene, die in den drei Monaten vor Ausbruch der Erkrankung einem stressreichen Lebensereignis ausgesetzt waren, weniger antipsychotische Medikation benötigten und sich länger in Remissionsphasen befanden als Patienten, die keinem stressreichen Lebensereignis in dieser Zeitspanne ausgesetzt waren.

Dennoch gibt es Versuche, etwaige Mechanismen, die einem mutmaßlichen Zusammenhang von kritischen Lebensereignissen und einer psychotischen Entwicklung zugrunde liegen könnten, aufzuspüren. Diese Erklärungsmodelle knüpfen insbesondere an den Befunden von Kanner et al. (1981) und Eckenrode (1984) an, wonach kritische Lebensereignisse offenbar die emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren erhöhen. Etwa übertrugen Myin-Germeys et al. (2003a) sie auf die Entstehung einer psychotischen Symptomatik und prägten in diesem Zusammenhang den Ausdruck „behavioural Sensitization“ (vgl. Kap. 4.2.2.1 und Kap. 4.2.2.2). Entgegen der intuitiven Annahme, ein erhöhtes Stressaufkommen führe allmählich zu einer Stressresistenz, wird nach diesem Modell in Folge einer großen Stressbelastung vielmehr von einer erhöhten Stresssensitivität ausgegangen (Collip et al., 2008).

4.2.1.1 Schizophrenie und dissoziative Symptome

Dissoziative Phänomene können, ähnlich wie psychotische Symptome, bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen auftreten, etwa bei Phobien, einer PTBS, Depression, Borderline-Persönlichkeitsstörung und bei Schizophrenie (vgl. Fiedler, 2002; Holowka et al., 2003). Im Gegensatz zur Schizophrenie, für die die Bedeutung von kritischen Lebensereignissen für das Auftreten der Störung nachhaltig diskutiert wird, stellt eine vorausgehende Traumatisierung gemäß den allgemein anerkannten Klassifikationssystemen bei einigen anderen psychischen Störungen einen Risikofaktor (z. B. bei dissoziativen Störungen) oder gar ein diagnostisches Kriterium (bei akuter Belastungsreaktion und PTBS) dar. Anders als noch im DSM-IV werden im DSM-V zur Diagnose einer PTBS unter Kriterium A zusätzlich sogar konkrete Trigger bzw. traumatische Auslöser aufgeführt. Dies sind: dem Tod ausgesetzt oder vom Tod

bedroht sein, tatsächliche oder drohende ernsthafte Verletzung sowie tatsächliche oder drohende sexuelle Gewalt (APA, 2013).

Folgt man der Definition der ICD-10 für die dissoziativen Störungen, wonach

[d]as allgemeine Kennzeichen der dissoziativen oder Konversionsstörungen [...] in teilweisem oder völligem Verlust der normalen Integration der Erinnerung an die Vergangenheit, des Identitätsbewusstseins, der Wahrnehmung unmittelbarer Empfindungen sowie der Kontrolle von Körperbewegungen [besteht,]

fällt auf, dass diese Definition Parallelen zu der einer Psychose aufweist. Tatsächlich gibt es, ähnlich wie etwa bei der PTBS (Gearon et al., 2003), einige deutliche Symptomüberlappungen zwischen dissoziativen und schizophrenen Störungen. Insbesondere die in der ICD-10 unter F44.4 als dissoziative Bewegungsstörung und unter F44.6 als dissoziative Sensibilitäts- und Empfindungsstörung aufgeführten Krankheitsbilder sind durch Symptome (F44.4: vollständiger oder teilweiser Verlust der Bewegungsfähigkeit eines oder mehrerer Körperteile, F44.6: vollständiger oder teilweiser Verlust verschiedener Sinnesmodalitäten) charakterisiert, die in gleicher oder ähnlicher Weise auch bei schizophrenen Störungen und im Prodromalstadium auftreten können.

Auch in den diagnostischen Kriterien der sogenannten *Major Dissoziative Störung* nach Dell (2001) – einer Alternativdiagnose zur dissoziativen Identitätsstörung, die Dell als Diskussionsgrundlage für die Vorbereitung der fünften Ausgabe des DSM vorgestellt hat (die als solche jedoch nicht in das DSM-V aufgenommen wurde) – sind Symptome enthalten, die phänomenologisch teils denjenigen im Rahmen einer psychotischen Störung ähneln oder gar entsprechen. Hierzu zählt neben Derealisations- und Depersonalisationserleben ebenso eine somatoforme Dissoziation in Form von muskulären Ausfällen (z. B. Lähmungen, Schwierigkeiten beim Laufen, Sprechen, Schlucken oder Wasser lassen, Steifheit), Wahrnehmungsstörungen oder -veränderungen (z. B. Makropsie, Veränderungen von Geschmack oder Geruch usw.), neurologischen Symptomen (z. B. Störungen beim Sprachverständnis) und Schmerzen (insbesondere im Genitalbereich), die bei Dell neben anderen Symptomen unter Kriterium A fallen (Dell, 2001, S. 23, vgl. Tab. 7).

Abgesehen von der differentialdiagnostischen Problematik, dass dissoziative Störungen, ähnlich wie die PTBS (Kap. 4.2.1), möglicherweise als psychotische Erkrankungen missinterpretiert werden (vgl. Phillips et al., 2007), bleibt zu klären, ob und inwiefern schizophrene Patienten mit traumatischen Erlebnissen in der Vorgeschichte stärker unter dissoziativen

Symptomen im Rahmen ihrer psychotischen Erkrankung leiden als Patienten ohne vorausgehende Traumaerfahrungen.

Tabelle 7. Kriterium A der Major Dissoziativen Störung – Ein durchgängiges Muster allgemeinen dissoziativen Funktionierens (modifiziert und übersetzt nach Dell, 2001, S. 23)

Kriterium A: Ein durchgängiges Muster allgemeinen dissoziativen Funktionierens (mindestens vier der folgenden Symptome)
(1) Gedächtnisprobleme: Auffällige Erinnerungslücken für die eigene Kindheit, Vergangenheit, den vorherigen Tag, aktuelle Ereignisse, wichtige persönliche Lebensereignisse usw.
(2) Depersonalisation: Dauerhafte oder wiederkehrende als seltsam bzw. fremd erlebte Wahrnehmung des Selbst, der Gedanken oder des eigenen Körpers, z. B. sich "unwirklich" fühlen, sich als distanzierte BeobachterIn von sich selbst erleben, oder sich als vom eigenen Selbst, den eigenen Gedanken bzw. geistigen Inhalten oder vom eigenen Körper distanziert, entfremdet oder abgetrennt erleben.
(3) Derealisation: Dauerhaft oder wiederkehrend veränderte Wahrnehmung der Außenwelt, so dass diese fremd, unwirklich, entfernt, ungewohnt oder verändert erscheint.
(4) Dissoziative oder Somatoforme Flashbacks: (a) Dissoziative Flashbacks (Gefühl, ein traumatisches Erlebnis noch einmal zu durchleben und dabei vollkommen den Kontakt zur Gegenwart, zu Zeit, Ort, Situation bzw. anwesenden Personen zu verlieren). (b) Somatoforme Flashbacks (Körpererinnerungen an körperliche Empfindungen aus einem vergangenen traumatischen Erlebnis).
(5) Somatoforme Dissoziation: (z. B. Konversionssymptome): Körperliche oder neurologische Symptome ohne organische Ursache. Mindestens drei der folgenden Beispiele: (a) Muskuläre Ausfälle (Lähmungen, Schwierigkeiten beim Laufen, Sprechen, Schlucken oder Wasser lassen, Steifheit) (b) Wahrnehmungsstörungen oder -veränderungen (z. B. Blindheit, Taubheit, Ausfall der Körperwahrnehmung, Tunnelblick, auditorische Distanziertheit, Makropsie, Veränderungen von Geschmack oder Geruch) (c) Neurologische Symptome (z. B. Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprachverständnis), Schmerzen, insbesondere im Genitalbereich.
(6) Trancezustände: Wiederkehrende Trance-Episoden, während derer die Person in den Raum starrt, ohne an etwas zu denken und ohne wahrzunehmen, was um sie herum vor sich geht.

4.2.1.2 Schizophrenie, vorausgegangene Traumatisierung und HHNA-Aktivität

Wie bereits in Kapitel 2.4 dargestellt, wurden insbesondere von der Arbeitsgruppe um Yehuda und Mitarbeiter Veränderungen der HHNA-Aktivität im Sinne einer vergleichsweise deutlich verringerten Cortisolkonzentration im Plasma und im 24h-Sammelurin bei Patienten mit einer PTBS gefunden (Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1993b, 1995a, 1995b; Yehuda, 1998). Darüber hinaus weisen auch weitere Studien auf ein niedrigeres basales Cortisollevel

im Sammelurin (z. B. Delahanty et al., 2000), eine abgeschwächte CAR (z. B. de Kloet et al., 2007; Chida & Steptoe, 2009; Klaassens et al., 2010) und ein niedrigeres Cortisoltagprofil (z. B. de Kloet et al., 2007; Klaassens et al., 2010) bei PTBS-Patienten hin. Etwaige Zusammenhänge zwischen Cortisolsekretion und Traumatisierung bei schizophrenen Patienten wurden, soweit ersichtlich, bisher lediglich in zwei Studien untersucht: Phassouliotis et al. (2013) fanden bei FEP-Patienten hypothesenkonträr keinen Zusammenhang zwischen frühen Traumata und dem Abfall in der Cortisolkonzentration oder prozentualen Cortisolsuppression nach Dexamethasongabe. Hingegen beobachteten Braehler, Holowka, Brunet, Beaulieu, Baptista, Debrulle et al. (2005) bei einer kleinen Stichprobe von insgesamt 14 Schizophrenen, bei denen sie das Morgencortisol (0min, 30min und 60min nach dem Erwachen), das Cortisoltagprofil und den Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein & Fink, 1993, 1998) erhoben, dass traumatisierte Patienten ein vergleichsweise niedrigeres Cortisollevel 30min und 60min nach dem Erwachen sowie ein tendenziell niedrigeres Tagescortisolprofil aufwiesen (Braehler et al., 2005). Darüber hinaus war das Morgencortisol in ihrer Studie negativ mit emotionalem und sexuellem Missbrauch im CTQ assoziiert (ebd.).

Was einem bei traumatisierten Psychosepatienten niedrigen basalen Cortisollevel zugrunde liegen könnte, ist Braehler et al. (2005) zufolge unklar. Während Steiger, Gauvin, Israel, Ng Ying Kin, Paris und Young (2001) von einem direkten traumaassoziierten Schaden der HHNA ausgehen, vermuten Mason, Giller, Kosten, Ostroff und Podd (1986) einen indirekten Effekt des Traumas über psychologische Prozesse wie Vermeidung und Paranoia. Hintergrund der schwächeren Cortisolsekretion bei traumatisierten Schizophreniepatienten mag jedoch auch – wie bereits für nicht psychotische PTBS-Patienten postuliert (vgl. Howell & Muglia, 2006, vgl. Kap. 2.4.1) – eine gesteigerte Sensitivität von GC-Rezeptoren gegenüber dem negativen Feedback des zirkulierenden Cortisols sein.

4.2.2 Schizophrenie und daily Hassles

Spätestens seit Bekanntwerden der Life-Event-Theorie von Holmes und Rahe (1967) wurden major Life Events in den Fokus der Stressforschung gerückt und dominierten von da an die Verhaltensmedizin (vgl. Kanner et al., 1981). Dies änderte auch die Kritik an den zentralen Annahmen der Life-Event-Theorie und an der auf Basis dieser Theorie entwickelten *Social*

Readjustment Rating Scale (SRRS) nicht (z. B. Rabkin & Struening, 1976; Kaplan, 1979; Mechanic, 1974; Sarason, Johnson & Siegel, 1978). So fand die SSRS häufig aufgrund ihrer einfachen Handhabung – anstatt ihrer optimalen Passung mit der jeweiligen Fragestellung – Anwendung (Mechanic, 1974). Als Gründe für die Popularität kritischer Lebensereignisse im Rahmen der Stressforschung vermuten Kanner et al. (1981) zum einen die Schwierigkeit, Stress auf eine komplexere und differenziertere Weise zu erfassen – etwa in seiner subjektiven Bedeutung für ein Individuum oder vor dem Hintergrund individueller Ressourcen und Bewältigungsstrategien. Zum anderen mag die intuitiv plausible Annahme, dass das Zusammenreffen kritischer Lebensereignisse für die gesundheitliche Verfassung eine gewisse Relevanz hat, zur Beliebtheit dieses Konstruktes beitragen (vgl. ebd.). Trotz des breiten wissenschaftlichen Interesses an kritischen Lebensereignissen richteten damals bereits einige Autoren den Fokus auf alltägliche Stressoren und Vergnügen (McLean, 1976; Lazarus, Kanner & Folkman, 1980). Unter Alltagsstress bzw. *daily Hassles* verstehen Kanner et al. (1981):

[...]the irritating, frustrating, distressing demands that to some degree characterize everyday transactions with the environment. They include annoying practical problems such as losing things or traffic jams and fortuitous occurrences such as inclement weather, as well as arguments, disappointments, and financial and family concerns.
(S. 3)

Dagegen definieren sie *Uplifts* als positive Erfahrungen, wie das Hören erfreulicher Nachrichten, ein erholsamer Schlaf oder die Freude über Liebesbekundungen (Kanner et al., 1981). In der Abgrenzung von *Uplifts* und *daily Hassles* besteht auch einer der elementaren Unterschiede zur ursprünglichen Theorie von Holmes und Rahe (1967). Während Letztere jegliche Veränderung als Stressor betrachten, und zwar unabhängig von der Art (positiv oder negativ) und von Bewältigungsmöglichkeiten (vgl. auch Gersten, Langer, Eisenberg & Orzeck, 1974), sehen Kanner und Mitarbeiter (1981) ähnlich wie auch Lazarus et al. (1980) in positiven Erfahrungen und Emotionen eher protektive Faktoren. Dabei beziehen sie sich auf Befunde, die nahelegen, dass sich die Adaptionsleistung aus einem Zusammenwirken von Ressourcen und Defiziten eines Individuums zusammensetzt (z. B. Lowenthal & Chiriboga, 1973) und dass für die Beurteilung eines Lebensereignisses als Stressor zwischen Erwünschtheit bzw. Unerwünschtheit des Ereignisses zu differenzieren ist (Gersten et al., 1974).

Bereits in den 80er und 90er Jahren hoben Kanner und Mitarbeiter (1981) sowie Norman und Malla (1993) hervor, dass chronische Belastungen und Stressoren des Alltags ungünstige-

re Auswirkungen auf schizophrene Erkrankungen haben als die selteneren, größeren Lebensereignisse und -veränderungen. So ist etwa Kanner et al. (1981, S. 1) zufolge “[...] *the Hassles Scale [...] a better predictor of concurrent and subsequent psychological symptoms than were the life events scores [...]*”. Norman und Malla rekurrieren zudem auf Studien, die den Einfluss (kleinerer) alltäglicher Stressoren auf die subjektive Belastung (Norman & Malla, 1991) und psychologische Symptome im Allgemeinen (Kanner et al., 1981; Monroe 1983) belegen. Sie konnten für Schizophrenie zeigen, dass das selbst berichtete Stresslevel stärker mit der Anzahl von minor Stressors als mit der Anzahl größerer Lebensereignisse assoziiert ist (Norman & Malla, 1991).

Für die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Schizophrenie und Alltagsstress ist insbesondere ein für gesunde Personen und Patienten vergleichbares Alltagsstressaufkommen von Bedeutung. So sind UHR-Patienten einer aktuellen Studie zufolge tatsächlich nicht mehr alltäglichen Stressoren ausgesetzt als gesunde Kontrollprobanden, sondern bewerten dieselben Stressoren stattdessen lediglich als belastender (Phillips et al., 2012). Dabei scheinen die Patienten selbst die höhere Alltagsstressempfindlichkeit auf die Anwendung vergleichsweise dysfunktionaler Copingstrategien zurückzuführen (ebd., s. Kap. 4.1.1.3).

Beck und Worthen (1972) beobachteten darüber hinaus, dass Schizophrenie (verglichen mit depressiven Patienten) die Ereignisse unmittelbar vor einer Verschlechterung ihrer Symptomatik weniger als kritische Geschehnisse erinnern. Auch Devylder, Ben-David, Schobel, Kimhy, Malaspina und Corcoran (2012) wiesen jüngst einen positiven Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Stresstoleranz gegenüber daily Hassles (im Gegensatz zu Life Events) und der Prodromalsymptomatik bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko nach. Zudem gibt es Hinweise auf einen Einfluss von minor Life Events auf den Beginn und die Rückfallrate einer Schizophrenie (Malla, Cortese, Shaw & Ginsberg, 1990). Dabei scheint im Hinblick auf die Komplexität des Stressgeschehens die erhöhte Belastung durch alltägliche, negative Ereignisse mit der physiologischen Stressreaktion assoziiert zu sein. So reagierten in der Studie von Collip et al. (2011) Patienten mit einem erhöhten genetischen Psychoserisiko auf negative alltägliche Ereignisse (entsprechend) mit einer erhöhten Cortisolsekretion. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko in dieser Studie in Anbetracht ihrer erhöhten Belastung durch alltägliche Stressoren eine adäquate Stressreaktion im Sinne einer physiologischen Adaptionsleistung an ihre Belastungen zeigten, wie sie

phylogenetisch wahrscheinlich zur Überlebenssicherung entstanden ist (vgl. Cannon, 1975; vgl. Kap. 2.4).

Auch konnte mittlerweile vielfach bestätigt werden, dass die Belastung durch daily Hassles vor allem positiv mit komorbiden, unspezifischen Symptomen einer Schizophrenie (z. B. Angst und Depression) assoziiert ist (Hardesty, Falloon & Shirin, 1985; Malla & Norman, 1992; Norman & Malla, 1994). Etwa fanden Myin-Germeys et al. (2001) einen negativen Einfluss von daily Hassles auf die Stimmung bzw. den Affekt bei Psychosepatienten; derselbe Einfluss ließ sich auch bei deren erstgradigen Verwandten nachweisen. Allerdings ist ebenso denkbar, dass psychotische Patienten, die gegenwärtig unter einer depressiven Verstimmung leiden, dazu neigen, vermehrt negative Ereignisse aus der Vergangenheit zu berichten (Phillips et al., 2007). Somit könnte ein solcher Zusammenhang möglicherweise auch durch depressive Erinnerungs- bzw. Aufmerksamkeitsverzerrungen moderiert werden (ebd.).

Der Einfluss alltäglicher Stressoren auf die Positivsymptomatik ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt: Während Hardesty et al. (1985) nur einen kleinen Einfluss von minor Life Events auf positive psychotische Symptome beobachteten, berichten Norman und Malla (1994), dass alltägliche Stressoren unabhängige Prädiktoren für die Positivsymptomatik seien. In einer weiteren Studie fanden auch Myin-Germeys und Mitarbeiter (2005) bei Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome (Patienten mit einer remittierten Psychose und erstgradige Verwandte von Psychosepatienten) einen klaren Zusammenhang zwischen kleineren Stressoren und der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag. Die Autoren leiten daraus die Hypothese ab, dass kleinere Stressoren zu einer Zunahme psychotischer Symptome führen (ebd.). Als zugrunde liegenden Mechanismus für den Zusammenhang zwischen daily Hassles und Symptomatik nehmen Myin-Germeys und Mitarbeiter den bereits erwähnten Prozess einer behavioural Sensitization an (ebd., vgl. Kap. 4.2.2.1 und Kap. 4.2.2.2).

Anstelle der Annahme, dass es sich bei behavioural Sensitization um einen Vulnerabilitätsfaktor schizophrener Störungen handelt, könnte möglicherweise umgekehrt auch eine hohe Symptombelastung (sowohl bei Schizophrenen als auch bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose) eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Stressoren hervorrufen. So konnten beispielsweise Devylder et al. (2012) für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko zeigen, dass bei denjenigen, die über längere Zeit ein breites Spektrum von Prodromalsymptomen (darunter Positiv- und Negativsymptome, Angst, Depression, ein gemindertes Funktionsni-

veau) aufwiesen, die Stresstoleranz vergleichsweise geringer war. Zudem ist bisher wenig darüber bekannt, wie Schizophrene während einer psychotischen Episode ihre Umwelt bewerten (Myin-Gemeys et al., 2005). Aus klinischer Sicht wäre etwa denkbar, dass durch eine *psychotische Bewertung* eine bestimmten Situation eher als Stressor wahrgenommen wird. Derzeit werden beide Kausalitätspfade jeweils durch verschiedene Studien gestützt (ebd.).

4.2.2.1 Sensitization – A Pathway to Psychosis?

Bisher sind viele verschiedene Umweltfaktoren (z. B. Cannabiskonsum, Stadtleben, pränatale Infektionen, Geburtskomplikationen, Migration, Kindheitstraumata, Alter des Vaters bei Zeugung usw.) identifiziert worden, die möglicherweise mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf, der Krankheitsentstehung oder psychotischen Symptomen assoziiert sind (z. B. Henquet et al. 2005; Krabbendam & van Os, 2005; Allardyce & Boydell, 2006; Brown, 2006; Clarke, Harley & Cannon, 2006; Fearon & Morgan, 2006; Morgan & Fisher, 2007; Perrin et al., 2007). Jedoch ist das Vorhandensein dieser Risikofaktoren weder hinreichend noch notwendig oder gar spezifisch für psychotische Störungen (Collip, Myin-Germeys & van Os, 2008). Letztendlich sind sie vermutlich Stellvertreter eines übergeordneten, nicht-genetischen Faktors, der bisher noch nicht ausfindig gemacht werden konnte (ebd.).

Es wurde daher der Frage nachgegangen, welche Mechanismen dem Zusammenhang von Umweltfaktoren und (klinischen bzw. subklinischen) psychotischen Symptomen zugrunde liegen bzw. dazu führen, dass Umwelteinflüsse bei andauerndem Stress derartige Symptome hervorrufen. Einen Versuch, psychologische mit biologischen Prozessen bei einer psychotischen Entwicklung miteinander zu verbinden, liefert beispielsweise Kapur (2003). Er nimmt an, dass das Dopaminsystem, das normalerweise die Salienz von Umweltreizen und innerpsychischen Repräsentationen bzw. die kontextgeleitete Aufmerksamkeitszuwendung moderiert, bei einer Psychose fehlreguliert (hyperdopaminerg) ist, so dass es zu einer abnormen Salienz von äußeren und internen Stimuli kommt (ebd.). Ähnlich postulieren Collip et al. (2008), dass Umweltfaktoren psychologische und physiologische Veränderungen nach sich ziehen, die auf einen gemeinsamen Mechanismus im Sinne kognitiver Verzerrungen und einer veränderten Dopamintransmission zurückzuführen sind. Diesen Prozess bezeichnen die Autoren als „Sensitization“ (vgl. auch Laruelle, 2000; Collip et al., 2003; Myin-Germeys et al., 2005; Myin-

Germeys & van Os, 2007). Nach derzeitigem Kenntnisstand bildet Sensitization möglicherweise die Grundlage dafür, dass Stress und dopaminagonistische Substanzen eine Psychose verursachen können, indem sie eine Dopamindysregulation verursachen (Howes, McDonald, Cannon, Arseneault, Boydell & Murray, 2004; Lieberman, Sheitman & Kinon, 1997).

Sensitization erfolgt nach Collip et al. (2008) auf verschiedenen Ebenen:

Auf *kognitiver* Ebene entstehen den Autoren zufolge durch frühe kritische Lebensereignisse (z. B. Traumata) negative Schemata bzw. negative Überzeugungen (über sich selbst oder andere), die wiederum für die Bildung bestimmter Attributionsstile (v. a. externale Kausalattribution bei negativen Ereignissen) verantwortlich sind, wie sie etwa bei Psychosepatienten mit Wahnsymptomen beobachtet werden (ebd.).

Zudem führen auf der nächsten Ebene belastende Ereignisse teilweise zu *emotionalen* und kognitiven Veränderungen, die ebenfalls inadäquate Bewertungen und Metakognitionen zur Folge haben können (ebd.). So konnten Studien zeigen, dass der Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und Psychose über bruchstückhafte Selbstkonzepte, ein verringertes Kontrollerleben, negative Einstellungen gegenüber sich selbst und anderen sowie Veränderungen in der Metakognition vermittelt wird (Finzi-Dottan & Karu, 2006; Gracie, Freeman, Green, Garety, Kuipers, Hardy et al., 2007; Bak, Krabbendam, Janssen, de Graaf, Vollebergh & van Os, 2005).

Die höhere Sensitivität gegenüber kleineren Stressoren sowie die stärkere emotionale und psychotische Reaktion darauf bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko legen darüber hinaus die Bedeutsamkeit einer weiteren Ebene nahe, die Myin-Germeys und Mitarbeiter (2005) als *behavioural* bezeichnen (vgl. Kap. 4.2.1). Diese beinhaltet, dass das Erleben größerer Stressoren (z. B. kritische Lebensereignisse bzw. Kindheitstraumata) die Empfindlichkeit gegenüber Alltagsstressoren erhöht und somit den Verlauf der Schizophrenie beeinflusst (Myin-Germeys et al., 2003a; Glaser, van Os, Portegijs & Myin-Germeys, 2006). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, zeigten Glaser et al. (2006) auch für nichtpsychotische Personen, die häufig den Allgemeinarzt aufsuchten, dass Kindheitstraumata mit einer erhöhten emotionalen Reaktivität auf alltägliche Stressoren in Form eines negativen Affekts assoziiert sind.

Auf *endokriner* Ebene des Sensitizationprozesses sind zum einen Veränderungen der HHNA-Aktivität von Bedeutung (De Bellis, Chrousos, Dorn, Burke, Helmers, Kling et al., 1994; Heim, Newport, Heit, Graham, Wilcox, Bonsall et al., 2000; Walker et al., 2008; van Winkel, Stefanis & Myin-Germeys, 2008b). Etwa berichten De Bellis et al. (1994) für sexuell

missbrauchte Mädchen eine Fehlregulation der HHNA (abgeschwächte ACTH-Level bei unauffälligem Plasmacortisol). Sie schlussfolgern, dass durch eine chronische oder intermittierende, stressbedingte ACTH-Hypersekretion (vor dem Hintergrund des sexuellen Missbrauchs) im Verlauf eine Downregulation der ACTH-Rezeptorzahl in der anterioren Hypophyse erfolgt, um in der Folge eine weitgehend normale GC-Sekretion aus der Nebenniere zu gewährleisten (ebd.). Zum anderen wurden bei Psychosepatienten erhöhte basale Cortisol- und ACTH-Level sowie ein verringertes Volumen des die HHNA-Aktivität modulierenden Hippocampus nachgewiesen (van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008). Darüber hinaus gehen Erkrankungen wie Morbus-Cushing, die mit einem erhöhten Cortisollevel assoziiert sind, wie auch die Verabreichung von Corticosteroiden, mit psychotischen Symptomen einher (van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008).

Schließlich wird auf *neuronaler* Ebene die Rolle des Dopaminsystems als Pfad, über den Stressoren eine Psychose verursachen können, diskutiert (Howes et al., 2004). Dabei wird vermutet, dass eine *Dopamin*-Sensitization durch frühe, belastende Lebensereignisse bzw. die Einnahme dopaminagonistischer Substanzen verursacht wird (Laruelle, 2000; Pruessner, Champagne, Meaney & Dagher, 2004; Boileau, Dagher, Leyton, Gunn, Baker, Diksic et al., 2006), der zufolge bereits moderate Stressoren aufgrund einer Hyperreaktivität der Dopaminneuronen eine starke Dopaminausschüttung bewirken können (Davis, Kahn, Ko & Davidson, 1991; Glenthøj, 1995; Laruelle, Abi-Dargham, Gil, Kegeles & Innis, 1999; Laruelle, 2000; Myin-Germeys et al., 2005). Eine erhöhte Dopaminausschüttung (wie sie z. B. auch durch Amphetamingabe verursacht wird) führt dabei ihrerseits zu einer verstärkten psychotischen Symptomatik (Laruell & Abi-Dargham, 1999). Hier stellt sich die Frage nach den zugrunde liegenden Schaltkreisen, die die Wechselwirkung von stressinduzierter Dopaminausschüttung und Sensitization bedingen. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass der präfrontale Kortex, der vermutlich die mesolimbische subkortikale Dopaminaktivität moderiert, durch Umweltbelastungen ausgeschaltet wird, was wiederum Veränderungen der subkortikalen Dopaminausschüttung zur Folge hat (Deutch, Clark & Roth, 1990). Stressoren bewirken demnach womöglich eine Verlagerung der subkortikalen Dopaminkontrolle weg von mesokortikalen hin zu mesolimbischen Arealen, wodurch eine Psychose bzw. psychotische Symptome begünstigt werden (Pani, Porcella & Gessa, 2000; Goto, Otani & Grace, 2007).

4.2.2.2 Kognitiver und affektiver Pfad in eine Psychose

Kognitive bzw. neuropsychologische Auffälligkeiten, deren Bedeutung für eine psychotische Entwicklung lange intensiv untersucht wurde (z. B. Cosway, Byrne, Clafferty, Hodges, Grant, Abukmeil et al., 2000; Weickert, Gold, Bigelow, Egan & Weinberger, 2000; Harvey, Green, Keefe & Velligan, 2004), zählen inzwischen sicher zu den zentralen Endophänotypen einer Psychose (Myin-Germeys & van Os, 2007). Diesem “cognitive Pathway to Psychosis“ steht der sogenannte “affective Pathway to Psychosis“ gegenüber (Myin-Germeys & van Os, 2007, S. 410), der insbesondere durch die Maastrichter Arbeitsgruppe um Myin-Germeys und van Os an Popularität gewann. Die Autoren verstehen hierunter einen Pfad, der ausgehend von Life Events (Lebensereignisse innerhalb des letzten Jahres und Kindheitstraumata) die Stresssensitivität gegenüber alltäglichen Stressoren (im Sinne einer behavioural Sensitization) erhöht und somit die Vulnerabilität für psychotische Störungen bedingt. Sie postulieren in Anlehnung an Read et al. (2005), dass diese (traumatischen) Erfahrungen möglicherweise Auswirkungen auf die Gehirnfunktion – insbesondere die HHNA-Aktivität – haben und die Stresssensitivität somit einen weiteren Endophänotypen psychotischer Störungen darstellt (Myin-Germeys & van Os, 2007).

Vor dem Hintergrund zweier Endophänotypen (kognitive Beeinträchtigung und erhöhte emotionale Stresssensitivität) kam bereits durch Barch (2005) die Frage auf, ob und inwiefern diese beiden miteinander zusammenhängen könnten. Ursprünglich lag der Gedanke nahe, dass kognitive Störungen die Fähigkeit zur Stressbewältigung beeinträchtigen und dadurch zu einer erhöhten Stresssensitivität führen (vgl. Myin-Germeys & van Os, 2007). Inzwischen konnte jedoch in zwei neueren Studien gezeigt werden, dass die emotionale Reaktivität auf Stress von kognitiven Defiziten unabhängig zu sein scheint (Myin-Germeys et al., 2002; Morrens, Krabbendam, Bak, Delespaul, Sabbe, Hulstijn et al., 2007) und stattdessen davon auszugehen ist, dass es sich bei beiden Mechanismen um unabhängige Pfade in eine Psychose handelt (Myin-Germeys & van Os, 2007).

Es gibt darüber hinaus Hinweise dafür, dass die beiden Pfade womöglich bei der Entstehung unterschiedlicher psychotischer Symptome eine Rolle spielen. Während kognitive Beeinträchtigungen offenbar mit der Entstehung der Negativsymptomatik (z. B. Affektverflachung, Alogie, Antriebslosigkeit) und desorganisierten Symptomen sowie kognitiven bzw. intellektuellen Beeinträchtigungen einer Psychose assoziiert sind (van Os & Verdoux, 2003;

Dominguez, Viechtbauer, Simons, van Os & Krabbendam, 2009) und stattdessen nicht mit positiven Symptomen (mit Ausnahme desorganisierter Positivsymptome) in Zusammenhang zu stehen scheinen (Green, 1998), geht eine erhöhte Stresssensitivität scheinbar mit höheren Ausprägungen in der Positivsymptomatik (Wahn, Halluzinationen) von Ersterkrankten einher (Myin-Germeys & van Os, 2007). Demnach mündet der kognitive Pfad vermutlich eher in dem prognostisch ungünstigen Negativsyndrom (poor-outcome, deficit, Typ-II-Schizophrenie) und der affektive Pfad eher in dem episodischen Positivsyndrom (good-outcome, nondeficit, Typ-I-Schizophrenie), das mit einem besseren Outcome assoziiert ist (vgl. ebd.).

Allerdings ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass frühere Studien auf endokriner Stressebene umgekehrt für negative (Altamura et al., 1989) bzw. kognitive und negative Symptome (Newcomer et al., 1991) im Dexamethason-Suppressions-Test signifikant höhere Plasmacortisollevel und höhere Nonsuppressorenraten fanden als für Patienten mit primär Positivsymptomen. Demgegenüber wurden im Einklang mit den neueren Befunden (Myin-Germeys et al., 2002; Morrens et al., 2007) für Patienten mit dem sogenannten Defizitsyndrom – eine Untergruppe von Patienten mit vornehmlich negativen Symptomen und eingeschränkter Fähigkeit zum Erleben von Emotionen – geringere Stresslevel beim Erzählen negativer Geschichten nachgewiesen als für Non-Defizit-Patienten, was möglicherweise auf stressresistente Eigenschaften hinweist (Cohen, Docherty, Nienow & Dinzeo, 2003).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die unterschiedliche Befundlage für *Neurokognition* und *social Cognition*: So scheint im Gegensatz zu Neurokognition (logisches Schlussfolgern und Problemlösen, Arbeitsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, verbales Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis), die keine Korrelationen mit Positiv- bzw. affektiver Symptomatik aufweist (Dominguez et al., 2009), *social Cognition* (z. B. Self-monitoring, Beurteilung zweideutiger sensorischer Stimuli, *Theory of Mind* und *Jumping-to-Conclusions*) mit der Positivsymptomatik assoziiert zu sein (Bentall, 1990; Johns, Rossell, Frith, Ahmad, Hemsley, Kuipers et al., 2001; Garety & Freeman, 1999; Garety et al., 2001; Taylor & Kinderman, 2002; Day & Bentall, 2003; van Dael, Versmissen, Janssen, Myin-Germeys, van Os & Krabbendam, 2006), während sich für sie nur ein sehr schwacher Zusammenhang mit Negativsymptomen ergibt (van Dael et al., 2006).

Schließlich moderiert das Geschlecht scheinbar den Einfluss beider Endophänotypen (affektiv versus kognitiv) auf die Entwicklung einer Psychose. So konnten Myin-Germeys, Krabbendam, Delespaul und van Os (2004) beobachten, dass Frauen im Vergleich zu Män-

nern eine stärkere emotionale Reaktion auf Alltagsstress zeigen. Dies ist im Einklang mit dem Befund, dass Frauen meist stärker unter affektiven (Castle et al., 1994; Leung & Chue, 2000) und positiven Symptomen leiden als Männer (Leung & Chue, 2000; Maric, Krabbendam, Vollebergh, de Graf & van Os, 2003), während bei Männern die Prävalenz negativer Symptome (Shtasel, Gur, Gallacher, Heimberg & Gur, 1992; Schultz, Miller, Oliver, Arndt, Flaum & Andreasen, 1997; Leung & Chue, 2000; Roy, Maziade, Labbe & Merette, 2001), kognitiver Defizite sowie struktureller Hirnveränderungen und neurophysiologischer Abnormitäten höher ist (Leung & Chue, 2000). Abbildung 5 stellt den kognitiven und den affektiven Pfad in eine Psychose nach Myin-Germeys und van Os (2007) dar.

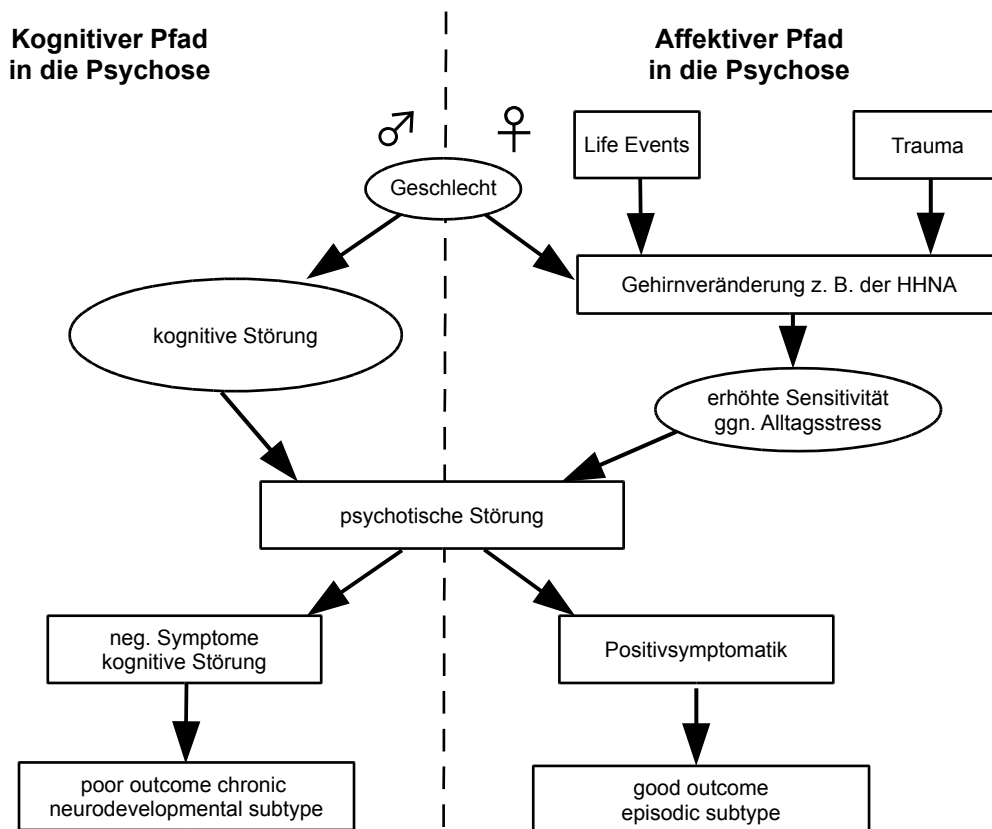


Abbildung 5. Kognitiver und affektiver Pfad in eine Psychose (modifiziert in Anlehnung an Myin-Germeys und van Os, 2007, S. 419)

4.2.3 Schizophrenie und Stressverarbeitung

Nicht zuletzt scheint als ein zentraler wichtiger Aspekt des Stressgeschehens das Copingverhalten bei schizophrenen Patienten in charakteristischer Weise verändert zu sein. So zeigen

Studien zur Stressverarbeitung bei kürzlich erkrankten Schizophrenen, dass diese im Vergleich zu gesunden Personen eher zu passivem, emotionsfokussiertem (bzw. eher dysfunktionalem) als zu problemfokussiertem (aufgabenorientiertem) Coping neigen (Böker, Brenner & Wurgler, 1989; van den Bosch, Asma, Rombouts & Louwerens, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Horan & Blanchard, 2003; Horan, Ventura, Mintz, Kopelowicz, Wirshing, Christian-Herman et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009). In einer aktuellen Studie, die die Beziehung zwischen Stressverarbeitungsstrategien und Psychopathologie bei Hochrisikopatienten und ersterkrankten Schizophrenen untersucht, konnte zudem nachgewiesen werden, dass Patienten nicht nur bereits im Prodromalstadium vermehrt zu ineffektiveren Stressverarbeitungsstrategien (eher spannungsreduzierende anstatt problemorientierte Strategien) tendieren, sondern dass diese maladaptiven Copingstile zudem mit einer ausgeprägteren Symptomatik (Negativsymptome, Angst, Depression) einhergehen (Lee et al., 2011). Diese Befunde veranlasseten Lee et al. (2011) zu der Annahme, dass negative Stressverarbeitungsstrategien womöglich bereits im Prodromalstadium entstehen und im Verlauf die Symptomatik der Schizophrenie beeinflussen. Ein positiver Zusammenhang zwischen dysfunktionalem Coping und Symptom schwere bzw. Outcome bei Schizophrenen wurde des Weiteren bereits in früheren Studien gefunden (Wiedl, 1992; Lee et al., 1993; Strous et al., 2005; Lysaker et al., 2006): So greifen schizophrene Patienten mit Negativsymptomen und obsessiv-zwanghaften Symptomen Lysaker et al. (2006) zufolge zum Beispiel vermehrt auf vermeidendes Coping zurück.

Bei Schizophrenen wurden darüber hinaus selektive Beeinträchtigungen in der endokrinen Reaktion auf Stress in Form einer abgeschwächten Cortisolreaktion auf psychosozialen (im Gegensatz zu physikalischem) Stress beobachtet (Jansen et al., 2000). Jansen et al. (2000) schließen daraus, dass neben bestimmten Hirnregionen und ihren Neuropeptiden (z. B. Arginin-Vasopressin aus dem PVN des Hypothalamus) möglicherweise auch kognitive Prozesse, wie Coping, von besonderer Bedeutung für die Aktivierung der HHNA sind. Bereits in einer früheren Studie gelangen sie zu der Annahme sie, dass mit einer Fehlregulation der HHNA eine eingeschränkte Adaptationsfähigkeit des Individuums einhergehe, die zu einem ausgeprägteren Stresserleben und damit einer weiteren Dysregulationen der HHNA führe (Jansen et al., 1998). Hintergrund dieser Annahme ist ihr Befund, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf psychosoziale Stressoren nicht nur mit einem abgeschwächten Cortisolanstieg reagieren, sondern darüber hinaus signifikant mehr negative Stressverarbeitungsstrategien (z. B. passives und vermeidendes Coping) anwenden

(ebd.). Jansen und Mitarbeiter (2000) berichten in ihrer Studie für schizophrene Patienten zudem eine negative Assoziation der Cortisolreaktion mit passiven und vermeidenden Copingstrategien der UCL von Schreurs et al. (1984).

Insgesamt scheinen (prä-)psychotische Patienten im Vergleich zu gesunden Personen über defizitäre Fertigkeiten zur Bewältigung von Lebensereignissen und zum Umgang mit Belastungen zu verfügen, die in der Folge eine massivere und länger anhaltende Konfrontation mit Stress bedeuten (vgl. Lukoff et al., 1984). Ein eindeutiger Nachweis derartiger Veränderungen im Stressgeschehen hat nicht zuletzt wichtige Implikationen sowohl für die klinische Praxis (z. B. psychotherapeutische Interventionen) als auch für ein umfassendes ätiologisches Störungsmodell der Schizophrenie (ebd.).

5. Herleitung der Fragestellung

Bevor im Folgenden die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit dargelegt werden, sei darauf hingewiesen, dass für die eigene Untersuchung anstelle von „*Personen* mit erhöhtem Psychoseerisiko“ die Bezeichnung „*Patienten* mit erhöhtem Psychoseerisiko“ verwendet wird. Dies erleichtert nicht nur das Leseverständnis durch eine eindeutige begriffliche Abgrenzung gegenüber gesunden Kontrollpersonen, sondern weist ebenso darauf hin, dass die Zuweisung zur Experimentalgruppe (hier: die *Patientenstichprobe*) stets auch aufgrund von klinischen Auffälligkeiten bzw. Prodromalsymptomen erfolgte (s. die Einschlusskriterien für die *Patientenstichprobe* in Kap. 7.1).

Wie der theoretische Teil der vorliegenden Arbeit verdeutlicht, wurde die Bedeutung des Stressgeschehens hinsichtlich einiger seiner zentralen Facetten inzwischen teils recht intensiv für den Krankheitsverlauf von Schizophrenen untersucht und diskutiert. Die entsprechende Befundlage für Patienten im Prodromalstadium einer Psychose ist hingegen oftmals spärlich und inkonsistent. Ziel dieser Arbeit ist es vor dem Hintergrund einer komplexen Betrachtung stressassoziierter Prozesse zum einen der Frage nachzugehen, ob sich bisherige Befunde zu Abweichungen (bzw. nicht vorhandenen Abweichungen) in den einzelnen Stressvariablen bei Patienten mit erhöhtem Psychoseerisiko replizieren lassen. Zum anderen beabsichtigt die Arbeit die Gewinnung weiterführender Erkenntnisse über etwaige Veränderungen in den wechselseitigen Beziehungen verschiedener Stressaspekten im Vergleich zu gesunden Personen und über assoziative Verknüpfungen zwischen den Stressaspekten und der Psychopathologie im Prodromalstadium einer Psychose.

Die folgenden Ausführungen gliedern sich in drei größere Fragenkomplexe, denen in Anlehnung an bisherige Studien (z. B. Puddey et al., 1984; Frederick et al., 1998; Kirschbaum et al., 1993; Pickworth et al., 1996; Pruessner et al., 1997, 1999; Hucklebridge et al., 1999, 2000, 2002; Wüst et al., 2000a; Edwards et al., 2001a, 2001b; Kudielka & Kirschbaum, 2003; Kudielka et al., 2003; Steptoe et al., 2003; Broderick et al., 2004; Kunz-Ebrecht et al., 2004a, 2004b; Clow et al., 2004; Ellenbogen et al., 2004; Federenko et al., 2004; Thorn et al., 2004; Wright & Steptoe, 2005; Williams et al., 2005a; Kudielka et al., 2007; Brenner et al., 2009; Vreeburg et al., 2009) die Frage nach potentiellen (soziodemographischen bzw. mit den Erhebungsmethoden assoziierten) Einflussfaktoren auf die endokrinen Prozesse, die als Kovariaten bei weiteren Analysen zu berücksichtigen sind, vorangestellt ist.

Die erste Fragestellung betrifft etwaige Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich vier zentraler Stressaspekte: (1) die physiologische Stressreaktion (in Form der morgendlichen Cortisolsekretion), (2) die subjektive Belastung durch Alltagsstress, (3) traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und (4) die habituelle Anwendung adaptiver bzw. maladaptiver Copingstrategien.

- Zu (1) Es wurde inzwischen für Schizophrene vielfach eine im Vergleich zu gesunden Personen erhöhte Cortisolsekretion belegt (z. B. Morphy et al., 1985; Gil-Ad et al., 1986; Sora et al., 1986; Lerer et al., 1988; Altamura et al., 1989; Copolov et al., 1989; Whalley et al., 1989; Breier & Buchanan, 1992; Monteleone et al., 1992; Plocka et al., 1992; Walker et al., 1996; Walker & Diforio, 1997; Jansen et al., 1998; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008; Mondelli et al., 2010a), auch wenn einige wenige Studien keine derartigen Unterschiede in der basalen Cortisolsekretion nachweisen konnten (Breier et al., 1988; Kathol et al., 1992; Nerozzi et al., 1990; Rao et al., 1995; Risch et al., 1992; Roy et al., 1986) oder sogar eine geringere Cortisolsekretion bei Schizophrenen berichten (Brophy et al., 1983; Wik, 1995; Wolkowitz et al., 1986). Zudem konnte bei Schizophrenen eine abgeschwächte Cortisolreaktion infolge akuten Stresses (Breier et al. 1988; Jansen et al., 1998; Marcelis et al., 2004; Walker et al., 2008) bzw. nach dem Erwachen (Mondelli et al., 2010a) beobachtet werden.

Die Befundlage für Patienten, die bisher noch nicht an einer Psychose erkrankt sind, aber ein erhöhtes (genetisches und/oder klinisches) Erkrankungsrisiko aufweisen, ist bisher vergleichsweise rar und teils inkonsistent (Aiello et al., 2012; Day & Pariante, 2012). Etwa ist derzeit nicht abschließend geklärt, ob Abnormitäten der Cortisolregulation bereits im Prodromalstadium entstehen und demnach möglicherweise einen Teil der genetischen Vulnerabilität der Schizophrenie bilden. Die vorliegende Arbeit geht daher der Frage nach, ob sich anhand von Gruppenvergleichen zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden Veränderungen in der HHNA-Aktivität im Hinblick auf die Häufigkeit und Intensität einer CAR, das unstimulierte Baselinecortisol unmittelbar nach dem Erwachen, die morgendliche Cortisolgesamtsekretion sowie den morgendlichen Cortisolanstieg bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko aufdecken lassen.

- Zu (2) Des Weiteren beabsichtigt die Arbeit, die Befunde einer häufigeren frühen Traumatisierung (z. B. Goff et al., 1991; Bebbington et al. 1993, 1996, 2004; Greenfield, et al., 1994; Janssen et al., 2004; Lataster et al., 2006, Spauwen et al., 2006; Kelleher et al., 2008; Lardinois et al., 2011; Mondelli et al., 2010a),
- zu (3) einer größeren Belastung durch alltägliche (bzw. kleinere) Stressoren (Beck & Worthen, 1972; Malla et al., 1990; Norman & Malla, 1991, 1994; Phillips et al., 2012) und
- zu (4) einer dysfunktionaleren habituellen Stressverarbeitung (Böker et al., 1989; van den Bosch et al., 1992; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Jansen et al., 1998, 2000; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009; Lee et al., 2011, Phillips et al., 2012),
wie sie jeweils für schizophrene Patienten sowie teils auch bereits für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko vorliegen, anhand der vorliegenden Stichprobe im Kontrollgruppenvergleich zu replizieren.

Gegenstand der *zweiten Fragestellung* sind etwaige Assoziationen der vier Stressaspekte bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko:

- Für *gesunde Personen* soll der bisherige Befund eines negativen Zusammenhangs zwischen dem morgendlichem Cortisolanstieg und affektiv negativen Reaktionen auf Alltagsstress (z. B. Het & Wolf, 2007; Schlotz, Kumsta, Layes, Entringer, Jones & Wüst, 2008; Het, Schoofs, Rohleder & Wolf, 2012) sowie zwischen einer frühen Traumatisierung und der Cortisolsekretion (Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1995b; de Kloet et al., 2007; Klaassens et al., 2010) überprüft werden. Hinsichtlich des habituellen Copings und der Cortisolsekretion wird der Frage nachgegangen, ob sich die bisher inkonsistente Befundlage präzisieren lässt, die tendenziell auf einen negativen Zusammenhang zwischen funktionalem Coping und dem Cortisollevel hindeutet (z. B. Abelson et al., 2008; Santos-Ruiz et al., 2012) sowie einen positiven Zusammenhang zwischen maladaptivem Coping und der Cortisolausschüttung nahelegt (z. B. Genco et al., 1998; Tull et al., 2005; van Santen et al., 2011). Zudem soll untersucht werden, ob in der gesunden Kontrollstichprobe eine frühe Traumatisierung mit einer größeren emotionalen Reaktivität auf alltägliche Stressoren einhergeht, wie es Glaser et al.

(2006) in ihrer Studie zeigen konnten. In Anlehnung an den von Traue et al. (2000) beobachteten positiven Zusammenhang zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien bzw. negativen Zusammenhang zwischen der Belastung durch alltäglichen Stress und einigen adaptiven Stressverarbeitungsstrategien in einer klinischen Stichprobe, soll weiterhin überprüft werden, ob derartige Zusammenhänge auch bei gesunden Personen vorliegen. Vor dem Hintergrund der diagnostischen Kriterien einer PTBS (z. B. APA, 2000, 2013; Leiner et al., 2012) und theoretischen Erwägungen zur Entstehung einer habituellen Neigung zu bestimmten Copingstrategien bei Traumatisierten (z. B. Mueser et al., 2002; Sherrer, 2011), beabsichtigt die Arbeit schließlich, bei gesunden Personen etwaige Assoziationen von Stressverarbeitung und Traumatisierung aufzudecken.

- Für *Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko* zielt die Arbeit darauf ab, die bisherige (teils eher spärliche) Befundlage zu replizieren und insbesondere zu ergänzen: Dazu soll für den morgendlichen Cortisolanstieg überprüft werden, ob und inwiefern dieser mit der subjektiven Belastung durch Alltagsstress assoziiert ist. Bisher liegt hinsichtlich einer solchen Assoziation der Befund vor, dass Patienten mit einem erhöhten genetischen Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit einem stärkeren Cortisolanstieg auf alltägliche, negative Ereignisse reagieren (Collip et al., 2011). Jedoch stehen diesem Plausibilitätserwägungen in Anlehnung an Cannon (1975) entgegen, denen zufolge die (vermutlich) erhöhte Stresssensibilität (z. B. in Form der subjektiven Alltagsstressbelastung) im Prodromalstadium möglicherweise umgekehrt auch durch eine zu geringe Bereitstellung von Energie (Cortisol) zur Bewältigung von Belastungen bedingt sein könnte.

Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich der Befund von Braehler et al. (2005), dem zufolge eine vorausgehende Traumatisierung bei Schizophrenen mit einer geringeren Morgencortisolsekretion einhergeht, bei Patienten in der Prodromalphase einer Psychose replizieren lässt. Ausgehend von den Befunden für gesunde Personen (z. B. Genco et al., 1998; Tull et al., 2005; Abelson et al., 2008; van Santen et al., 2011; Santos-Ruiz et al., 2012) wird auch bei der Patientenstichprobe eine etwaige Assoziation von habituellem Coping und Cortisolsekretion exploriert.

In Bezug auf die subjektive Belastung durch Alltagsstress soll zum einen in Anlehnung an die Arbeiten von Kanner et al. (1981) und Eckenrode (1984) überprüft wer-

den, ob eine frühe Traumatisierung mit einer höheren Alltagsstressbelastung zusammenhängt und es ggf. daher auch (noch) im Prodromalstadium Hinweise auf Behavioural-Sensitization-Prozesse (Myin-Germeys et al., 2003a) bzw. einen affektiven Pfad in eine Psychose (Myin-Germeys & van Os, 2007) gibt. Zum anderen soll in Anlehnung an Untersuchungen anhand einer klinischen Stichprobe für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko untersucht werden, inwiefern das subjektive Alltagsstresserleben mit der habituellen Anwendung von bestimmten Stressverarbeitungsstrategien einhergeht (vgl. Traue et al., 2000).

Abschließend wird (ähnlich wie für die gesunde Kontrollstichprobe) der Frage nachgegangen werden, ob sich die Befunde von Studien, die Hinweise dafür liefern, dass die Bewertung traumatischer Ereignisse, die emotionalen Reaktionen, Copingstrategien und die Anpassung von Individuen an zukünftige belastende Ereignisse beeinflusst (vgl. Sherrer, 2011), replizieren lassen. Vor diesem Hintergrund soll überprüft werden, ob frühe Traumata mit der habituellen Anwendung von Copingstrategien im Prodromalstadium einer Psychose assoziiert sind, zumal anzunehmen ist, dass frühe Traumata, die unter anderem in PTBS zur Folge münden können, den Erwerb adaptiver Copingskills hemmen (vgl. auch Mueser et al., 2002).

Die *dritte Fragestellung* nimmt auf die Assoziation einzelner Stressaspekte und der Psychopathologie in der Prodromalphase der Schizophrenie Bezug. Dazu wird auf Seiten des Krankheitsverlaufs zwischen der quantitativen Ausprägung des individuellen Psychoserisiko und der Prodromalsymptomatik unterschieden:

- Da das *Psychoserisiko* bis zur Entwicklung der Formel nach Ruhrmann et al. (2010) nicht derart quantitativ erfasst wurde, liegen keine Studien vor, die den Zusammenhang zwischen einer (quantitativen) Risikoausprägung und Stressaspekten betrachten. Im Hinblick auf die Cortisolsekretion überprüft die vorliegende Arbeit für die eigene Risikostichprobe, ob sich die Ergebnisse der Studie von Walker et al. (2010) replizieren lassen, die für jugendliche Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und anschließendem Übergang in eine Psychose (die demnach im Rückblick das höhere Risiko hatten) bereits im Prodromalstadium eine vergleichsweise höhere morgendliche Cortisolsekretion nachweisen konnten.

Für die subjektive Belastung durch alltägliche Stressoren ist der Zusammenhang mit dem quantitativen Psychoserisiko – soweit ersichtlich – bislang nicht untersucht worden. Daher beruhen die Hypothesen zu etwaigen Assoziationen beider Variablen auf Befunden zum positiven Zusammenhang zwischen kleineren Stressoren und der Prodromalsymptomatik (z. B. Norman & Malla, 1994; Myin-Germeys et al., 2005). Dies lässt sich damit begründen, dass das Psychoserisiko nach Ruhrmann et al. (2010) zum Teil anhand der Ausprägung bestimmter prädikativer Prodromalsymptome ermittelt wird und demnach eine Korrelation mit (einigen) Symptomen zu erwarten ist.

Anlehnend an das Behavioural-Sensitization-Konzept, dem zufolge die emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren durch kritische Lebensereignisse erhöht und dadurch die individuelle Vulnerabilität für eine Psychose wiederum verstärkt wird (Kanner et al. 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al., 2003a), soll die Frage beantwortet werden, ob auch im Prodromalstadium einer Psychose eine Assoziation zwischen Risikoausprägung und früher Traumatisierung zu beobachten ist.

Ähnlich wie für das Alltagsstresserleben wird mangels bisheriger Studien zum quantitativen Psychoserisiko für die habituelle Verwendung von Copingstrategien ein Befund zugrunde gelegt, der sich auf deren Zusammenhang mit der Symptomatik bezieht: Da nach Lee et al. (2011) bei UHR-Patienten negative Copingstrategien vermehrt mit negativen Symptomen, Depression und Angst einhergehen, beabsichtigt auch die vorliegende Arbeit, eventuelle Zusammenhänge zwischen Risikoausprägung und gewohnheitsmäßiger Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien aufzudecken.

- In einem zweiten Schritt sollen die bisherigen Befunde zum Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und der *Symptomatik* bei Schizophrenen bzw. UHR-Patienten (z. B. Sachar et al., 1970; Franzen, 1971; Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001; Corcoran et al., 2012; Walker et al., 2013) anhand der vorliegenden Patientenstichprobe repliziert und präzisiert werden. Anschließend wird dem Befund von Norman und Malla (1994) sowie von Myin-Germeys und Mitarbeitern (2005) nachgegangen, dem zufolge kleinere Stressoren mit der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag bei Patienten mit Schizophrenie bzw. bei Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome assoziiert sind. Weiterhin wird auf einen möglichen Zusammen-

hang zwischen bestimmten Prodromalsymptomen und frühen traumatischen Erfahrungen Bezug genommen, indem die vorliegende Arbeit bisherige Befunde zur Assoziation von Positivsymptomen bzw. dissoziativen Symptomen und (Kindheits-)Traumata (Ross et al., 1994; Holowka et al., 2003; Schäfer et al., 2006; Goff et al., 1991; Greenfield, et al., 1994; Hardy, et al., 2005; Lysaker & LaRocco, 2008; Thompson et al., 2010; Goldstone et al., 2012) in der Patientenstichprobe zu replizieren beabsichtigt. Abschließend wird ausgehend vom Modell eines kognitiven Pfades in eine Psychose, dem zufolge kognitive Beeinträchtigungen insbesondere mit Negativsymptomen, desorganisierten Symptomen und kognitiven bzw. intellektuellen Beeinträchtigungen einer Psychose korrelieren (van Os & Verdoux, 2003; Dominguez et al., 2009), der Zusammenhang zwischen adaptivem bzw. maladaptivem Coping und Prodromalsymptomen beleuchtet. Dies erfolgt zum einem vor dem Hintergrund der Studie von Goldstone et al. (2012), die belegt, dass eine Vermeidung emotionaler Erlebnisse (als maladaptive Copingstrategie) den Pfad von sexuellen Traumata und daily Hassles zur Vulnerabilität für Halluzinationen bei psychotischen Patienten moderiert. Zum anderen soll hiermit dem Befund von Lee et al. (2011), wonach eine positive Korrelation zwischen maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien auf der einen und Negativsymptomen, Depression und Angst auf der anderen Seite besteht, nachgegangen werden.

Im nachfolgenden Kapitel werden die einzelnen Hypothesen, die sich diesen drei Hauptfragestellungen zuordnen lassen, dargestellt und erläutert.

6. Hypothesen

Die folgenden Hypothesen beziehen sich, wie aus dem vorangegangenen Kapitel hervorgeht, auf drei Bereiche: (1) Gruppenunterschiede in den verschiedenen Stressaspekten zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden, (2) Zusammenhänge zwischen den vier verschiedenen Stressaspekten sowohl bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko als auch bei gesunden Kontrollprobanden und (3) Assoziationen zwischen den vier Stressaspekten und dem prodromalen Verlauf (zum einen in Form der quantitativen Risikoaussprägung und zum anderen in Form der Prodromalsymptomatik) innerhalb der Patientenstichprobe. Den Hypothesen zu diesen drei Bereichen ist eine Hypothese zu etwaigen Kovariaten der Cortisolsekretion vorangestellt.

6.1 Hypothese zu Kovariaten der Cortisolsekretion

Eine Vielzahl von Studien belegt teils einheitlich, teils uneinheitlich den Einfluss verschiedener Faktoren auf die CAR (z. B. Puddey et al., 1984; Frederick et al., 1998; Kirschbaum et al., 1993; Pickworth et al., 1996; Pruessner et al., 1997, 1999; Hucklebridge et al., 1999, 2000, 2002; Wüst et al., 2000a; Edwards et al., 2001a, 2001b; Kudielka & Kirschbaum, 2003; Kudielka et al., 2003; Steptoe et al., 2003; Broderick et al., 2004; Kunz-Ebrecht et al., 2004a, 2004b; Clow et al., 2004; Ellenbogen et al., 2004; Federenko et al., 2004; Thorn et al., 2004; Wright und Steptoe, 2005; Williams et al., 2005a; Kudielka et al., 2007; Brenner et al., 2009; Vreeburg et al., 2009; Walker et al., 2013). In Anlehnung an die Ergebnisse der Studie von Vreeburg et al. (2009), der eine große, psychiatrisch unauffällige Stichprobe zugrunde liegt, wird erwartet, dass Rauchen sowie eine Speichelabnahme an dunklen (Winter-)Tagen positiv mit der morgendlichen Cortisolgesamtsekretion assoziiert sind, während das männliche Geschlecht, spätes Erwachen und eine längere Schlafdauer mit einem abgeschwächten Cortisolanstieg am Morgen einhergehen und das Alter darüber hinaus von der Cortisolsekretion unabhängig ist.

Hypothese 1:

Der Rauchstatus und eine dunkle Jahreszeit (Oktober bis März) sind positiv mit der morgendlichen Cortisolgesamtsekretion assoziiert, während das männliche Geschlecht, spätes Erwachen und eine längere Schlafdauer mit einem abgeschwächten Cortisolanstieg am Morgen einhergehen und das Alter darüber hinaus sowohl von der Cortisolgesamtsekretion als auch vom Cortisolanstieg unabhängig ist.

6.2 Hypothesen zu Kontrollgruppenvergleichen

Soweit ersichtlich, liegen bislang keine Studien vor, die explizit die Häufigkeit einer CAR (nach einem oder mehreren der in der Arbeit geschilderten Kriterien) bei Schizophrenen bzw. Patienten in der Prodromalphase einer Psychose und gesunden Personen vergleicht. Stattdessen gibt es sowohl für Schizophrene als auch für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko Studien, die die stimulierte Cortisolreaktion unter verschiedenen Bedingungen untersuchten. Etwa konnte nachgewiesen werden, dass Schizophrene eine abgeschwächte Cortisolreaktion auf psychosoziale Reize (Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009), auf das Erwachen (Mondelli et al., 2010a), Geräusche, Kopfrechenaufgaben, physiologische Stressoren, wie Kälte (Albus et al., 1982), die Gabe metabolischer Stressoren (Marcelis et al., 2004) und auf Lumbalpunktionen (Breier et al., 1988) zeigen.

Demgegenüber wurde unter stimulierten Bedingungen in zwei Studien eine erhöhte (Collip et al., 2011; Mizrahi et al., 2012) und in einer eine abgeschwächte Cortisolreaktion (Pruessner et al., 2013) für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko nachgewiesen. Zudem gibt es ebenso Studien, die für das Prodromalstadium der Schizophrenie keine veränderte Cortisolreaktion gegenüber gesunden Personen belegen (Marcelis et al., 2004; Brunelin et al., 2005).

In dieser Arbeit wird daher erwartet, dass sich Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Personen nicht hinsichtlich der Häufigkeit einer CAR (definiert durch die in Kap. 7.7.1 beschriebenen Kriterien) oder in deren Ausprägung (prozentuale Anstiege in der Cortisolsekretion innerhalb einer Stunde nach dem Erwachen) unterscheiden.

Hypothese 2:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko unterscheiden sich weder im Hinblick auf die Häufigkeit noch bezüglich der Ausprägung einer CAR von gesunden Personen.

Eine beachtliche Zahl von Studien, die die HHNA-Aktivität bei Schizophrenen untersuchten, geben Hinweise auf eine Hyperaktivität der HHNA unter unstimulierten Bedingungen (z. B. Morphy et al., 1985; Gil-Ad et al., 1986; Sora et al., 1986; Lere et al., 1988; Altamura et al., 1989; Copolov et al., 1989; Whalley et al., 1989; Breier & Buchanan, 1992; Monteleone et al., 1992; Plocka et al., 1992; Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008; Mondelli et al., 2010a). Diese konnte inzwischen in einigen wenigen Studien auch für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko gefunden werden (Walker et al., 1996; Weinstein et al., 1999; Mittal et al., 2007; Yildirim et al., 2011; Walker et al., 2013), wobei es auch hier gegenteilige Befunde gibt (z. B. Thompson et al., 2007a).

Darüber hinaus wurde bei Schizophrenen eine abgeschwächte Cortisolreaktion infolge von akutem Stress (Breier et al. 1988; Jansen et al., 1998; Marcelis et al., 2004; Walker et al., 2008; Brenner et al., 2009) bzw. nach dem Erwachen (Mondelli et al., 2010a) nachgewiesen. Für Patienten im Prodromalstadium einer Psychose wurde hingegen bisher sowohl eine erhöhte (Collip et al., 2011; Mizrahi et al., 2012) als auch eine abgeschwächte Cortisolreaktion (Pruessner et al., 2013) unter stimulierten Bedingungen beobachtet. Ebenso gibt es Studien, die keine Veränderungen in der Cortisolreaktion (Marcelis et al., 2004; Brunelin et al., 2008) bei Patienten mit (genetisch) erhöhtem Psychoserisiko (Thompson et al., 2007a) bestätigen konnten.

Die vorliegende Arbeit nimmt ausgehend von der weitgehend einheitlichen Befundlage für Schizophrene und teils ähnlichen Befunden für Patienten im Prodromalstadium einer Psychose ein höheres Baselinecortisol im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden an. Aufgrund der uneinheitlichen Befundlage zur stimulierten Cortisolausschüttung werden keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen erwartet.

Hypothese 3:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko haben höhere basale (unstimulierte) Cortisolspiegel (Cortisolwert unmittelbar nach dem Erwachen) als gesunde Kontrollprobanden, jedoch eine ähnlich ausgeprägte morgendliche Cortisolreaktion (AUC_G , AUC_1 , $MnInc$).

Inzwischen gilt es als weitgehend gesichert, dass neben kritischen Lebensereignissen auch chronische Belastungen und alltägliche Stressoren die Entstehung und Aufrechterhaltung psychotischer Störungen und Symptome beeinflussen (Beck & Worthen, 1972; Malla et al., 1990; Norman & Malla, 1991, 1994; Myin-Germeys et al., 2001, 2005). Zum Teil wurde Alltagsstressoren sogar eine größere Bedeutung beigemessen (Kanner et al., 1981; Norman & Malla, 1991). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass UHR-Patienten nicht mehr Alltagsstress ausgesetzt sind bzw. nicht mehr minor Events erleben als gesunde Kontrollprobanden, sondern dass sie diese vielmehr als vergleichsweise belastender bewerten (Phillips et al., 2012). Auch in der vorliegenden Arbeit wird erwartet, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine größere Belastung durch alltägliche Ereignisse wahrnehmen, ohne aber Alltagsstressoren signifikant häufiger ausgesetzt zu sein.

Hypothese 4:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko berichten eine höhere subjektive Belastung durch daily Hassles als gesunde Kontrollprobanden, ohne tatsächlich mehr Alltagsstress ausgesetzt zu sein.

Vor dem Hintergrund zahlreicher epidemiologischer Studien ist anzunehmen, dass psychotische Patienten in ihrer Vergangenheit häufig kritischen Lebensereignissen bzw. Traumata ausgesetzt waren (z. B. Lukoff et al. 1984; Goff et al., 1991; Bebbington et al. 1993, 1996, 2004; Greenfield, et al., 1994; Janssen et al., 2004; Lataster et al., 2006, Spauwen et al., 2006; Kelleher et al., 2008; Lardinois et al., 2011; Mondelli et al., 2010a). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Studien, die einen Zusammenhang zwischen (critical) Life Events und dem Beginn einer Psychose (Brown & Birley, 1968) belegen oder allgemein eine relativ hohe Prävalenz von Traumata bei psychotischen Patienten bzw. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko berichten (Lysaker et al., 2001, 2005; Resnick et al., 2003; Janssen et al., 2004; Gearon et al., 2003; Mueser et al., 2004; Lardinois et al., 2011; Larsson et al., 2013). Daher wird auch im Rahmen dieser Arbeit angenommen, dass die Patientenstichprobe in Kindheit und Jugend signifikant häufiger traumatische Erfahrungen machte bzw. eine stärker traumatisiert ist, als die gesunde Vergleichsstichprobe.

Hypothese 5:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko berichten häufiger als gesunde Kontrollprobanden von traumatischen Kindheitserlebnissen.

Studien belegen, dass Schizophrene (Jansen et al., 1998, 2000; van den Bosch et al., 1992) und UHR-Patienten (Lee et al., 2011; Phillips et al., 2012) häufig ineffektivere Stressverarbeitungsstrategien anwenden als gesunde Kontrollprobanden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bereits an Schizophrenie erkrankt sind, seltener aktive, problemgerichtete und stattdessen vielmehr passive, emotionsgerichtete (z. B. Wunschdenken, Spannungsreduktion) Copingstrategien heranziehen als gesunde Vergleichspersonen (z. B. Böker et al., 1989; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009). Für die untersuchte Stichprobe wird in Anlehnung an diese Befunden erwartet, dass ebenso Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko häufiger auf maladaptive Stressverarbeitungsstrategien (die stressvermehrend wirken) und Kontrollpersonen eher auf adaptive Bewältigungsstrategien (die stressreduzierend wirken) zurückgreifen.

Hypothese 6:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko verwenden habituell häufiger maladaptive Strategien zur Stressbewältigung als gesunde Kontrollprobanden, während gesunde Kontrollprobanden gewohnheitsmäßig häufiger auf adaptives Coping zurückgreifen.

6.3 Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

Geht man in Anlehnung an Cannon (1975) davon aus, dass der phylogenetische Sinn der körperlichen Stressreaktion in der Sicherung des Überlebens durch Mobilisierung einer Kampf-Flucht-Reaktion auf einen bedrohlichen Reiz (Stressor) liegt, sollte eine adäquate HHNA-Aktivität in der Regel durch die Bereitstellung von (mehr) Cortisol vor der bevorstehenden Stressbewältigung gekennzeichnet sein. Für gesunde Personen konnte bereits in einigen aktuellen Studien gezeigt werden, dass ein höherer morgendlicher Cortisolanstieg (AUC_1) mit weniger (affektiv) negativen Reaktionen auf Alltagsstress assoziiert ist (Het & Wolf, 2007;

Schlotz et al., 2008; Het et al., 2012; Powell & Schlotz, 2012) bzw. dass dieser die affektive Reaktion auf Alltagsstress zu moderieren scheint (Powell & Schlotz, 2012).

Da in dieser Arbeit angenommen wird, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko stärker durch Alltagsstress belastet sind (Hypothese 4), liegt der Gedanke nahe, dass diese erhöhte Stresssensibilität möglicherweise mit einer im Prodromalstadium veränderten HHNA-Aktivität assoziiert sein könnte. Als eine Veränderung, die womöglich zu einer erhöhten Alltagsstressempfindlichkeit führt, kommt insbesondere eine zu geringe Cortisolsekretion und somit unzureichende „Energie“ für eine adaptive Stressbewältigung infrage. Es wird daher – trotz des Befundes von Collip und Mitarbeitern (2011), dass Personen mit einem erhöhten genetischen Psychoserisiko mitunter eine stärkere Cortisolreaktion auf alltägliche negative Ereignisse zeigen als gesunde Kontrollprobanden – ein negativer Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und der Cortisolsekretion bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko erwartet.

Hypothese 7:

- (a) Für gesunde Personen wird erwartet, dass das Cortisollevel mit zunehmender Alltagsbelastung ansteigt.
- (b) Hingegen wird für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, die vermutlich eine höhere Alltagsbelastung erleben (vgl. Hypothese 4), erwartet, dass diese mit einem (maladaptiven) Abfall in der Cortisolsekretion assoziiert ist.

Zahlreiche Studien, wie etwa der Arbeitsgruppe von Yehuda (Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1993b, 1995a, 1995b; Yehuda, 1998), weisen darauf hin, dass PTBS-Patienten im Vergleich zu nichttraumatisierten Personen eine deutliche Verringerung der Cortisolkonzentration im Plasma und im Sammelurin aufweisen. Auch konnte bei traumatisierten Personen eine abgeschwächte CAR und ein niedrigeres Cortisoltagprofil im Vergleich zu Nicht-Traumatisierten nachgewiesen werden (de Kloet et al., 2007; Klaassens et al., 2010). Eine Studie mit einer kleinen Stichprobe schizophrener Patienten liefert zudem Hinweise darauf, dass bei traumatisierten Patienten ein signifikant niedrigeres Cortisollevel innerhalb der ersten Stunde nach Erwachen sowie ein tendenziell niedrigeres basales Tagescortisolprofil als bei nichttraumatisierten Patienten vorliegt (Braehler et al., 2005). Außerdem konnte in derselben Studie ein negativer Zusammenhang zwischen dem Morgencortisollevel und emotionalem

bzw. sexuellem Missbrauch im CTQ beobachtet werden (ebd.). Auch wenn sich diese Befunde in einer aktuellen Studien nicht für FEP-Patienten replizieren ließen (Phassouliotis et al., 2013), wird erwartet, dass traumatisierte Personen generell ein niedrigeres basales Cortisollevel und einen schwächeren Cortisolanstieg nach dem Erwachen aufweisen als nichttraumatisierte Personen. Zudem sollte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Traumatisierung und dem Cortisollevel bzw. -anstieg zeigen.

Hypothese 8:

(a) Traumatisierte Personen (gesunde Personen und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko) haben ein niedrigeres basales Cortisollevel und einen geringeren morgendlichen Cortisolanstieg als Nichttraumatisierte.

(b) Das Ausmaß einer frühen Traumatisierung geht mit einem geringeren morgendlichen Baselinecortisol und einem geringeren morgendlichen Cortisolanstieg einher.

Studien mit gesunden Personen deuten darauf hin, dass passive, vermeidende und demnach maladaptive Stressbewältigungsstrategien positiv mit den Cortisolspiegel korrelieren (Tull et al., 2005; van Santen et al., 2011), während funktionales Coping negativ mit dem Cortisollevel assoziiert ist (Bohnen et al., 1991; Abelson et al., 2008; Santos-Ruiz et al., 2012). Allerdings gibt es auch Studien, die diese Zusammenhänge nicht bestätigen (Bossert et al., 1988; van Eck et al., 1996; Helmreich et al., 2012) oder gar zu gegenteiligen Befunden kommen (Hori et al., 2010). Für schizophrene Patienten, für die es kaum entsprechende Nachweise gibt, wurde stattdessen eine negative Assoziation der Cortisolreaktion mit passiven und vermeidenden Copingstrategien der UCL von Schreurs et al. (1984) beobachtet (Jansen et al., 2000). In Anlehnung an Jansen et al. (1998), denen zufolge eine Fehlregulation der HHNA die Fähigkeit eines Individuums einschränkt, an stressreiche Ereignisse zu adaptieren, wird erwartet, dass bei gesunden Personen (bei denen von einer „normalen“ HHNA-Aktivität ausgegangen wird) eine maladaptive Stressbewältigung positiv mit einer vermehrten Cortisolausschüttung assoziiert ist und adaptives Coping negativ mit der Cortisolsekretion korreliert. Umgekehrt wird für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko – für die Veränderungen in der (basalen) HHNA-Aktivität (Hypothese 3) und eher inadäquates Coping (Hypothese 6) erwartet werden – angenommen, dass die Assoziation zwischen Copingstrategien und Cortisolsekretion bei ihnen verändert ist.

Hypothese 9:

- a) Für Kontrollpersonen zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen dysfunktionalen Stressverarbeitungsstrategien und der Cortisolsekretion bzw. ein negativer Zusammenhang zwischen dem Cortisolausschüttung und funktionalen Stressverarbeitungsstrategien.
- b) Demgegenüber ist der Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und habitueller Stressverarbeitung bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko verändert.

Kanner et al. (1981) und Eckenrode (1984) gingen bereits davon aus, das Auftreten von kritischen Lebensereignissen bzw. größeren Stressoren führe zu einer Empfindlichkeit gegenüber alltäglichem Stress und der Einfluss alltäglicher Stressoren auf die Stimmung werde über kritische Lebensereignisse vermittelt. Damit im Einklang steht das noch recht junge Behavioural-Sensitization-Konzept von Myin-Germeys et al. (2003a), dem zufolge frühe, kritische Lebensereignisse die emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren kumulativ beeinflussen und somit die individuelle Vulnerabilität für eine psychotische Störung bedingen. Ähnlich geht auch der Ansatz eines affektiven Pfads in eine Psychose (Myin-Germeys & van Os, 2007) davon aus, dass frühe Belastungen die Empfindlichkeit gegenüber alltäglichem Stress fördern und somit die Vulnerabilität für psychotische Störungen erhöhen. Im Einklang hiermit konnte für eine (nicht-schizophrene) Stichprobe von Patienten aus Allgemeinarztpraxen, beobachtet werden, dass frühe, kritische Lebensereignisse mit einer erhöhten emotionalen Reaktivität auf alltägliche Stressoren in Form eines negativen Affekts assoziiert sind (Glaser et al., 2006). Für die vorliegenden Stichproben wird demnach ebenso angenommen, dass eine frühe Traumatisierung mit einer erhöhten subjektiven Alltagsstressbelastung einhergeht. Insbesondere für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, für die eine im Vergleich zu gesunden Personen häufigere (bzw. ausgeprägtere) Traumatisierung in Kindheit und Jugend erwartet wird (Hypothese 5), sollte ein solcher Zusammenhang nachweisbar sein.

Hypothese 10:

Das Auftreten kritischer Lebensereignisse ist sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko positiv mit der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren assoziiert.

Bereits Folkman und Lazarus (1984) postulierten, dass ein Stimulus erst dann als Stressor bewertet wird, wenn dieser die Copingfertigkeiten eines Individuums übersteigt. Dass schizophrene Patienten bzw. UHR-Patienten eine höhere Belastung durch alltäglichen Stress erleben, ohne tatsächlich mehr minor Events ausgesetzt zu sein, wirft die Frage auf, ob dies möglicherweise auf deren Neigung zu ineffektiveren Stressverarbeitungsstrategien zurückgeführt werden kann, wie sie in aktuellen Studien belegt wurde (Böker et al., 1989; van den Bosch et al., 1992; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Jansen et al., 1998, 2000; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009; Lee et al., 2011, Phillips et al., 2012). Auch Traue et al. (2000) beobachteten in einer klinischen Stichprobe einen positiven Zusammenhang zwischen Alltagsstressbelastung und maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien sowie einen negativen Zusammenhang zwischen der Belastung durch daily Stress und einigen adaptiven Copingstrategien. Es wird daher erwartet, dass sich derartige Zusammenhänge ebenfalls in den untersuchten Stichproben nachweisen lassen.

Hypothese 11:

Eine hohe subjektiv Belastung durch alltägliche Lebensereignisse geht sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit habituell dysfunktionalen Stressverarbeitungsstrategien einher, während die gewohnheitsmäßige Anwendung funktionaler Copingstrategien tendenziell mit einer geringeren subjektiven Alltagsstressbelastung assoziiert ist.

Es ist anzunehmen, dass die Art und Weise, wie Individuen traumatische Ereignisse bewerten, ihre emotionalen Reaktionen, Copingstrategien und somit auch die Anpassung an zukünftige belastende Ereignisse beeinflusst (vgl. Sherrer, 2011). Damit erscheint der Gedanke plausibel, dass frühe Traumata, die insbesondere innerhalb der Familie erlitten werden und mitunter zu einer PTBS führen können, möglicherweise den Erwerb adaptiver Copingskills hemmen (Mueser et al., 2002), indem eine posttraumatische Selbstbeobachtung dysfunktionale kognitive (negative Gedanken über die eigene Person und die Welt) und in der Folge auch ungünstige emotionale Prozesse innerviert (Ehlers & Clark, 2000).

Zudem ist die PTBS als klinische Form der Traumatisierung durch Vermeidung als eine (meist negative) Form der Stressbewältigung charakterisiert. Auch wenn Leiner et al. (2012) zu einem anderen Ergebnis kommen, legen zwei Studien im Einklang damit für Traumatisierung

te einen positiven Zusammenhang zwischen Vermeidungscoping und PTBS-Symptomatik nahe (Tiet et al., 2006; Badour et al., 2012). Hinzu kommt der Befund eines positiven Zusammenhangs zwischen Kindheitstraumata und vermindertem Kontrollerleben, der womöglich die verringerte Effektivität von Copingressourcen unter halluzinatorischem und wahnhaftem Erleben erklären könnte (Bak et al., 2003). Nicht zuletzt erscheint es intuitiv plausibel, dass umgekehrt auch (prämorbid) defizitäre Copingfertigkeiten die Entstehung von Traumata begünstigen können. Die vorliegende Arbeit sollte daher eine positive Assoziation zwischen einer frühen Traumatisierung und dysfunktionalem Coping aufdecken.

Hypothese 12:

Traumatisierung in Kindheit bzw. Jugend ist mit einer habituell ineffektiveren Stressverarbeitung (weniger adaptives und mehr maladaptives Coping) assoziiert.

6.4 Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen Stressaspekten und Psychopathologie

Die folgenden Abschnitte führen die Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko (Kap. 6.4.1) und Prodromalsymptomatik (Kap. 6.4.2) näher aus.

6.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und individuellem Psychoserisiko in der Patientenstichprobe

Die nachstehende Hypothese rekuriert auf zwei Längsschnittstudien von Walker und Mitarbeitern (2010 und 2013): In der Einen wiesen die Autoren für jugendliche Patienten mit einem erhöhtem Psychoserisiko, die innerhalb eines Jahres an einer Psychose erkrankten (demnach rückblickend das vergleichsweise größere Psychoserisiko aufwiesen), eine höhere morgendliche Gesamtcortisolsekretion nach als für diejenigen, die keine Psychose entwickelten (Walker et al., 2010). In der anderen Studie konnten Walker und Mitarbeiter in einem 24-Monats-Follow-up zeigen, dass CHR-Patienten mit bereits psychotischen Symptomen höhere morgendliche Cortisollevel aufwiesen als Kontrollpersonen und CHR-Patienten in Remission (Walker et al., 2013). Da diesen Studien zufolge das Morgencortisol bei Risikopatienten mit dem Fortschreiten des Prodroms bzw. der Psychosenähe assoziiert zu sein scheint (ebd.), wird auch in

der vorliegenden Arbeit erwartet, dass ein größeres Psychoserisiko (nach Ruhrmann et al., 2010) mit einer höheren morgendlichen Gesamtcortisolsekretion (AUC_G) einhergeht.

Hypothese 13:

Bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ist die Risikoausprägung positiv mit der morgendlichen Gesamtcortisolsekretion assoziiert.

Soweit ersichtlich, liegen bisher keine Studien zum Zusammenhang zwischen der quantitativen Risikoausprägung für eine Psychose und der subjektiven Alltagsstressbelastung vor. Krankheitsbilder und -phasen, wie die Schizophrenie und ihr Prodromalstadium, werden jedoch insbesondere auch phänomenologisch (d. h. aufgrund beobachtbarer Symptome, die ihrerseits diagnostischen Kriterien zugeordnet werden) klassifiziert. Demnach erscheint es plausibel, anzunehmen, es bestehe eine Assoziation zwischen der Höhe des individuellen Psychoserisikos und der Ausprägung ausgewählter prädikativer Symptome, für die bereits teilweise ein Zusammenhang mit der subjektiven Alltagsstressbelastung nachgewiesen werden konnte. Etwa konnte sowohl für Schizophrene als auch für Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome ein positiver Zusammenhang zwischen kleineren Stressoren und der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag beobachtet werden (Hardesty et al., 1985; Malla & Norman, 1992; Norman & Malla, 1994; Myin-Germeys et al., 2005). Zudem scheint eine größere Symptombelastung (durch positive, negative und generelle Symptome) mit mehr Leid bzw. einer schlechteren Lebensqualität assoziiert zu sein (Wegener, et al., 2005; Chugh et al., 2013), die ihrerseits eine größere Empfindlichkeit gegenüber Stressoren bzw. eine verminderte Stresstoleranz mit einschließt (Devylder et al., 2012). Es wird daher erwartet, dass die Psychosenähe (bzw. Risikoausprägung) positiv mit der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren assoziiert ist.

Hypothese 14:

Bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose geht ein zunehmendes Psychoserisiko mit einer größeren subjektiven Belastung durch alltägliche Stressereignisse einher.

Wenngleich traumatische Kindheitserlebnisse weder hinreichende noch notwendige Bedingungen für die Entstehung einer Psychose darstellen, wird ausgehend von der im Vergleich

zur Normalbevölkerung höheren Prävalenz von Kindheitstraumata bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und Schizophrenen (Lysaker et al., 2001, 2005; Resnick et al., 2003; Janssen et al., 2004; Gearon et al., 2003; Mueser et al., 2004; Lardinois et al., 2011; Larsson et al., 2013) angenommen, dass das Ausmaß früher Traumatisierung mit einer psychotischen Entwicklung assoziiert ist und dass dieser Zusammenhang möglicherweise auch (noch später) im Prodromalstadium sichtbar wird. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass (allerdings später auftretende) Life Events bei Schizophrenen zu einem Rezidiv bzw. einer psychotischen Episode führen (Bebbington et al., 1996; Hirsch et al., 1996) und die emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren durch kritische Lebensereignisse erhöht (behavioural Sensitization) und somit die individuelle Vulnerabilität für eine Psychose verstärkt wird (Kanner et al. 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys & van Os, 2007). Es wird daher angenommen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen traumatischen Ereignissen in der Kindheit bzw. Jugend und dem individuellen Psychoserisiko gibt.

Hypothese 15:

Bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko sind frühe traumatische Erfahrungen positiv mit einem größeren Psychoserisiko assoziiert.

Für Schizophrene und UHR-Patienten konnte gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen häufig ineffektivere Stressverarbeitungsstrategien anwenden (Böker et al., 1989; van den Bosch et al., 1992; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Jansen et al., 1998, 2000; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009; Lee et al., 2011; Phillips et al., 2012). Auch scheint adaptives Coping mit einem besseren und maladaptives Coping mit einem schlechteren Outcome bzw. Krankheitsstadium bei Schizophrenen assoziiert zu sein (Lee et al., 1993; Strous et al., 2005). Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass dysfunktionale Stressverarbeitungsstrategien bei UHR-Patienten vermehrt mit negativen Symptomen, Depression und Angst einhergehen (Lee et al., 2011). An diese Befunde anknüpfend, nimmt die vorliegende Arbeit an, dass auch das individuelle Psychoserisiko in der Prodromalphase mit einer habituell ungünstigen Stressverarbeitung in Zusammenhang steht.

Hypothese 16:

Es besteht eine positive Assoziation zwischen dem individuellen Psychoserisiko und der Anwendung dysfunktionaler Stressverarbeitungsstrategien sowie ein negativer Zusammenhang zwischen dem individuellen Psychoserisiko und der Anwendung funktionaler Stressverarbeitungsstrategien.

6.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik in der Patientenstichprobe

Nach den Befunden verschiedener Studien ist bei Schizophrenen bzw. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko das Cortisollevel positiv assoziiert mit (einzelnen) Positivsymptomen und der generellen Symptomschwere (Sachar et al., 1970; Franzen, 1971; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001; Corcoran et al., 2012; Walker et al., 2013) bzw. mit Positiv- oder Negativsymptomen sowie teils auch mit desorganisierten und generelle Symptomen (Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001, 2013). Ebenso wird für die untersuchte Patientenstichprobe erwartet, dass die morgendliche Cortisolsekretion mit der Prodromalsymptomatik korreliert.

Hypothese 17:

Das unstimulierte morgendliche Cortisollevel ist positiv mit der Ausprägung der Prodromalsymptomatik assoziiert.

In Anlehnung an Studien, die einen Zusammenhang zwischen kleineren Stressoren und der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag sowohl bei Patienten mit Schizophrenie als auch bei Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome berichten (Hardesty et al., 1985; Malla & Norman, 1992; Norman & Malla, 1994; Myin-Germeys et al., 2005), wird für die untersuchte Patientenstichprobe ebenfalls angenommen, dass sich ein positiver Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Positivsymptomatik beobachten lässt.

Hypothese 18:

Eine höhere subjektive Belastung durch alltägliche Stressoren ist bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko positiv mit der Ausprägung der Prodromalsymptomatik (insbesondere der attenuierten Positivsymptomatik) assoziiert.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Symptomatik psychotischer Patienten, die in der Vorgeschichte Traumata (insbesondere sexuelle Übergriffe) erlitten haben, von denjenigen ohne traumatische Erfahrungen unterscheidet (Hainsworth et al., 2011). Auf Symptomebene korrelieren offenbar insbesondere Positivsymptome und dissoziative Symptome mit (Kindheits-)Traumata (Holowka et al., 2003; Schäfer et al., 2006; Goff et al., 1991; Greenfield, et al., 1994; Hardy, et al., 2005; Lysaker & LaRocco, 2008). Im Hinblick auf die dissoziativen Symptome scheint es zudem bei näherer Betrachtung der diagnostischen Kriterien der dissoziativen Störungen nach ICD-10 oder nach Dell (2001) eine gewisse Symptomüberlappung zwischen dissoziativen und schizophrenen Störungen zu geben. Darüber hinaus wurde für Positivsymptome bei Patienten mit Störungen aus dem Schizophreniespektrum eine positive Assoziation mit Traumasymptomen (wie Intrusionen und Vermeidung) und Traumaskalen im TSI nachgewiesen (Lysaker & LaRocco, 2008). Es wird daher zum einen erwartet, dass sich auch bei der untersuchten Patientenstichprobe Zusammenhänge zwischen frühen traumatischen Erfahrungen (erfasst mit dem CTQ) und dissoziativen Prodromalsymptomen zeigen und zum anderen traumatische Erfahrungen positiv mit attenuierten Positivsymptomen korrelieren.

Hypothese 19:

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit einer frühen Traumatisierung leiden stärker unter Prodromalsymptomen mit dissoziativen Charakter und attenuierten Positivsymptomen als Patienten ohne traumatische Erfahrungen.

Setzt man voraus, dass Stress bei vulnerablen Personen den Ausbruch einer Psychose begünstigen und den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen kann (Rosenthal, 1970; Arieti, 1974; Nuechterlein, 1987; Bentall et al., 2001; Garety et al., 2001; Kinderman, 2005), stellt sich die Frage, ob sich adaptives Coping möglicherweise positiv auf den Krankheitsverlauf und damit

die Symptomentwicklung auswirkt. Dafür sprechen Hinweise, ungünstiges Coping (wie die Vermeidung emotionaler Erfahrungen) vermittele den Pfad von sexuellen Traumata und daily Hassles zur Vulnerabilität für Halluzinationen bei psychotischen Patienten (Lee et al., 2011; Goldstone et al., 2012). Zudem scheinen maladaptive Stressverarbeitungsstrategien ihrerseits positiv mit Negativsymptomen, Depression und Angst zu korrelieren (Lee et al., 2011).

Es wird daher in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass dysfunktionale Stressverarbeitungsstrategien positiv mit der Prodromalsymptomatik assoziiert sind, während funktionales Coping mit einer weniger ausgeprägten Symptomatik einhergehen sollte.

Hypothese 20:

Bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko geht die Anwendung maladaptiver Stressverarbeitungsstrategien mit einer ausgeprägteren Prodromalsymptomatik einher, während adaptives Coping mit einer schwächeren Symptomausprägung assoziiert ist.

7. Methodik

7.1 Die PREVENT-Studie

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie mit dem Titel „PREVENT – Secondary Prevention of Schizophrenia. A Randomized Controlled Trial“ erhoben (vgl. Bechdolf et al., 2011). Hauptstudienzentrum dieser seit April 2008 (bis voraussichtlich Ende 2014) laufenden Studie ist die Universität zu Köln mit Herrn Professor Dr. Joachim Klosterkötter als Hauptuntersucher. Weitere an der Studie beteiligte Zentren sind die psychiatrischen Universitätskliniken in Aachen, Berlin, Bochum, Bonn, Düsseldorf, Göttingen, Hamburg und München.

Anlass der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Studie war die wiederholte Forderung nach einer großen, methodisch ausgereiften, randomisierten und kontrollierten Studie zur Untersuchung der Effektivität von kognitiver Verhaltenstherapie und atypischen Neuroleptika bei der Sekundärprävention einer Schizophrenie bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko (z. B. Heinssen, Cuthbert, Breiling, Cople & Dolan-Sewell, 2003; Marshall & Looockwood, 2004; Marshall & Rathbone, 2011; Olsen & Rosenbaum, 2005).

Die PREVENT-Studie beabsichtigt, drei Forschungsfragen zu beantworten:

- (1) Are CM and Aripiprazole (ARI) combined (CM+ARI) more effective in Persons at Risk of being prodromally symptomatic of Psychosis (PAR) than CM and Placebo (PL) combined (CM+PL)?
- (2) Is Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) more effective in PAR than CM+PL?
- (3) Is CBT not less effective in PAR than CM+ARI?

Wie aus den Forschungsfragen hervorgeht, beruht die PREVENT-Studie auf einer Stichprobe von Personen mit erhöhtem Psychoserisiko. Ein erhöhtes Psychoserisiko wird in Anlehnung an die UHR-Kriterien der Melbournner PACE-Gruppe (Yung & McGorry, 1996; Yung et al., 1998, 2005; Phillips et al., 2000; Yung et al., 2004) und die sogenannten COGDIS (Schultze-Lutter, 2001) in der PREVENT-Studie dadurch definiert, dass mindestens eines der folgenden vier Kriterien erfüllt ist:

- (1) Mindestens ein APS: z. B. ungewöhnliche Gedankeninhalte, wahnhafte Ideen und Wahrnehmungsveränderungen (Werte von 3-5 in der Scale of Prodromal Symptoms, SOPS).
- (2) Mindestens ein BLIPS: über maximal sieben Tage anhaltende Halluzinationen, Wahn oder Formale Denkstörungen (ein Wert von 6 in der SOPS).
- (3) Mindestens zwei COGDIS (s. Kap. 3.7, Tab. 5): innerhalb der letzten drei Monate und insgesamt länger als ein Jahr (mit einem Wert von 3 oder größer im Schizophrenia Proneness Instrument – Adult Version, SPI-A von Schultze-Lutter, Addington, Ruhrmann & Klosterkötter, 2007a).
- (4) Reduktion des sozialen Funktionsniveaus bei vorhandenem Risikoprofil: Eine Veränderung des mentalen Zustands oder Funktionsniveaus, die sich in einer 30%igen Reduktion oder mehr in der GAF-M Scale für mindestens einen Monat innerhalb des letzten Jahres verglichen mit dem höchsten vorherigen Wert niederschlägt sowie entweder eine erstgradige Verwandtschaft mit einem Patienten mit einer psychotischen Störung aus dem DSM-IV oder eine schizotypische Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV bei der Indexperson.

Neben den drei genannten Forschungsfragen der Hauptstudie wurden unizentrisch (kleinere) Zusatzfragestellungen entwickelt. Im Folgenden wird das Bonner Amendment, auf das sich diese Arbeit stützt, näher beschrieben.

7.2 Das Bonner Amendment – „Genotyping and Stress Hormones“

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf eine Teilfragestellung („Stress Hormones“) des Bonner Amendments „Genotypes and Stress Hormones as Predictors of Response to Treatment and Course of Illness in Persons at Risk for Psychotic Disorders“, das von Professor Dr. Wolfgang Maier der Universität Bonn als lokaler Hauptuntersucher geleitet wurde. Die Stichprobe des Amendments bildeten Personen mit einem erhöhten Psychoserisiko, die an der Hauptstudie teilnahmen (s. Kap. 7.1), und gesunde Kontrollprobanden, die hinsichtlich Alter und Geschlecht mit der Patientenstichprobe vergleichbar waren. In seiner ursprünglichen Fassung basiert das Bonner Amendment auf drei zentralen Forschungsfragen:

- (1) Do candidate genes for psychosis (as known from other studies) or do levels of initial cortisol predict psychosis or response to treatment in PAR subjects?
- (2) Are cortisol levels changed by the interventions (additional outcome parameter)?
- (3) Are cortisol levels cross-sectionally related to neurobiological (neuropsychology, MRI) and psychopathological measures putatively related to experienced stress?

Wie aus Titel und Forschungsfragen hervorgeht, befasst sich das Amendment mit der Bedeutung der Genetik und der HHNA-Aktivität (v. a. der Cortisolsekretion) für die Entstehung einer Psychose bzw. die Vorhersage einer psychotischen Entwicklung.

Zum einen stützt sich die Zusatzuntersuchung auf den Nachweis von Genen, die möglicherweise das Risiko erhöhen, an einer Psychose zu erkranken (vgl. z. B. Kap. 4.1.4). Sie zielt darauf ab, an pharmakogenetischen Studien anzuknüpfen, die belegen, dass Genvarianten (z. B. der Dopamin- und Serotoninrezeptoren) existieren, die die Reaktion auf psychotrope Substanzen (z. B. Antipsychotika) beeinflussen. Dies soll im Bonner Amendment für die Studienmedikation *Abilify®/Aripiprazol* näher beleuchtet werden.

Zum anderen beabsichtigt das Bonner Amendment, zu untersuchen, inwiefern die Stressreaktion, die durch die HHNA-Aktivität vermittelt und physiologisch über die Cortisolsekretion gemessen werden kann, bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko besondere Charakteristika aufweist und durch therapeutische Interventionen beeinflusst wird. Um neben physiologischen Parametern weitere Stressaspekte in die Untersuchungen miteinzubeziehen, wurde das Amendment innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Hauptstudie unter anderem um die Erhebung der subjektiven Alltagsstressbelastung, traumatischer Kindheitserfahrungen und habitueller Stressbewältigungsstrategien ergänzt. Die Hypothesen des erweiterten Amendments zu Kontrollgruppenvergleichen hinsichtlich der verschiedenen Stressaspekte, zu Zusammenhängen zwischen einzelnen Stressaspekten sowie zwischen Stressaspekten und Psychopathologie finden sich weitgehend in den Fragestellungen dieser Dissertationsschrift wieder (vgl. Kap. 5 und Kap. 6). Das erweiterte Amendment wurde, anders als seine Erstversion, an der alle Studienzentren teilnahmen, ausschließlich von den Universitätskliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf und Köln umgesetzt.

7.3 Die Stichprobe (vor Datenaufbereitung)

Nach Genehmigung der Hauptstudie und der verschiedenen Amendments (u. a. die Bonner Zusatzuntersuchung) durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln konnten die ersten Daten im Rahmen der PREVENT-Studie und des Bonner Amendments erhoben werden.

7.3.1 Die Gesamtstichprobe

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 49 Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und 51 psychopathologisch unauffälligen Kontrollpersonen. Tabelle 8 zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung sowie die Verteilung des Bildungs- und Rauchstatus für die Stichproben.

Tabelle 8. Alter, Geschlecht, Schulabschluss und Rauchstatus in den beiden Stichproben

	Patienten (N=49)	Gesunde Kontrollprobanden (N=51)	Gesamtstichprobe (N=100)
Geschlecht	m = 33, w = 16 (davon 9 mit hormoneller Verhütung)	m = 33, w = 18 (davon 9 mit hormoneller Verhütung)	m = 66, w = 34
Alter	24,37 (Min = 18, Max = 38) w = 24,94, m = 24,09	24,88 (Min = 19, Max = 38) w = 25,67, m = 24,45	24,63 w = 25,32, m = 24,27
Schulabschluss¹	(F)A: 30 MR: 10 HS(Q): 1 HS(OQ): 6 KS: 2	(F)A: 46 MR: 5	(F)A: 76 MR: 15 HS(Q): 1 HS(OQ): 6 KS: 2
Rauchstatus²	Raucher: 23 Nichtraucher: 25	Raucher: 8 Nichtraucher: 41	Raucher: 31 Nichtraucher: 66

Anmerkungen. m = männlich, w = weiblich

1 (F)A = (Fach-)Abitur, MR = mittlere Reife, HS(Q) = Hauptschulabschluss mit Qualifikation, HS(OQ) = Hauptschulabschluss ohne Qualifikation, KS = (noch) kein Abschluss

2 Hier gab es insgesamt drei fehlende Werte (ein Patient, zwei Kontrollprobanden).

Die beiden Stichproben wiesen aufgrund des Matchings hinsichtlich des Geschlechts ($\chi^2(1, N=100) = 0,078, p = .780$) und des Alters ($t(98) = -0,592, p = 0.555$) keine Unterschiede auf. Innerhalb der Stichproben zeigten sich zudem keine signifikanten Altersunterschiede zwi-

schen Männern und Frauen (Patientenstichprobe: $t(47) = -0,586$, $p = 0.561$; Kontrollstichprobe: $t(49) = -1,043$, $p = 0.302$). Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Stichproben nicht hinsichtlich der Häufigkeit einer hormonellen Verhütung bei weiblichen Studienteilnehmern ($\chi^2(1, N=34) = 0,133$, $p = 0.716$). Die Kontrollstichprobe wies jedoch einen insgesamt höheren Bildungsstatus ($\chi^2(4, N=100) = 14,001$, $p = 0.007$) auf und bestand aus weniger Rauchern ($\chi^2(1, N=97) = 11,128$, $p = 0.001$) als die Patientenstichprobe.

7.3.2 Patientenstichprobe

Die Rekrutierung der Patienten innerhalb der PREVENT-Studie und des Bonner Amendments erfolgte im Psychosefrüherkennungszentrum der jeweiligen Universitätskliniken. Die Patienten willigten jeweils schriftlich in die Hauptuntersuchung (PREVENT-Studie) und die Zusatzuntersuchung (Bonner Amendment) ein. Sie stimmten darüber hinaus zu, die erhobenen Daten zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der insgesamt 49 Patienten über die teilnehmenden Studienzentren.

Tabelle 9. Verteilung der Patienten über die teilnehmenden Studienzentren

Köln (N=10)	Düsseldorf (N=13)	Aachen (N=3)	Bonn (N=23)
m = 8, w = 2	m = 8, w = 5	m = 1, w = 2	m = 16, w = 7

Der Teilnahme an der PREVENT-Studie liegt die vorausgehende Prüfung folgender Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde:

Tabelle 10. Ein- und Ausschlusskriterien der PREVENT-Studie

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 40 Jahren • Zugehörigkeit zu einer oder mehreren der folgenden Gruppen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Attenuierte Positivsymptome 2. Kurze auftretende, intermittierende psychotische Symptome (> 7 Tage) 3. Prädikative Basissymptome 4. Familiäres Risiko und reduziertes Funktionsniveau • Verbaler Intelligenzquotient > 70 • Schriftliche, informierte Einwilligung

Ausschlusskriterien

- Eine derzeitige oder vorausgehende neuroleptische Behandlung von länger als einer Woche
 - Eine derzeitige oder vorausgehende neuroleptische Behandlung von weniger als einer Woche ohne eine mindestens vierwöchige Washout-Phase
 - Eine vorausgehende psychotische Episode von länger als einer Woche
 - Eine gegenwärtige oder vorausgehende Diagnose einer schizophrenen, schizophreniformen, schizoaffektiven, wahnhaften oder bipolaren Störung gemäß DSM-IV
 - Die Diagnose eines Delirs, einer Demenz, kognitiver Störungen, einer geistigen Retardierung oder autistischer Störungen
 - Erkrankungen des ZNS (entzündlich, traumatisch, Epilepsie usw.)
 - Gegenwärtige Suizidalität oder gefährliches Verhalten
 - Psychiatrische Störungen, die auf einen somatischen Faktor oder psychotrope Substanzen nach DSM-IV zurückgehen
 - Alkohol- oder Substanzabhängigkeit
 - Auffälligkeiten in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder Elektroenzephalographie (EEG)
 - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft, Stillzeit oder Fehlen einer zuverlässigen Kontrazeption (Pearl-Index $\leq 1\%$)
 - Teilnahme an einer anderen Studie, die mit der PREVENT-Studie interferiert
 - Kontraindikation gemäß der Zusammenfassung der Produktcharakteristika: Intoleranz gegenüber aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen oder anderen Inhaltsstoffen des Verums oder Placebos
 - Eine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, cerebrovaskuläre Erkrankung, Vorliegen von Bedingungen, die für Hyper- und Hypotonie prädisponieren, bekannte Vererbung von Galactoseintoleranz, Lactasedefizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption
 - Einnahme von Substanzen, die gemäß der Zusammenfassung der Produktcharakteristika mit dem Studienpräparat interagieren
 - Personen, die vom Sponsor abhängig sind
 - Krankenhausaufenthalt aufgrund rechtlicher oder behördlicher Verfügung
 - Unterbringung in einer Einrichtung aufgrund richterlicher oder administrativer Anordnung
-

Die präpsychotische Symptomatik der Patienten wurde mithilfe des SPI-A, des SIPS und der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay, Fiszbein & Opler, 1987) erhoben. Im Anschluss an die Einschlussuntersuchung erfolgte gemäß der sogenannten *Inclusion Criteria Checklist* (ICC) eine Zuordnung der Patienten zu vier verschiedenen Einschlussgruppen. Tabelle 11 gibt die Verteilung der Patienten gemäß der erfüllten Einschlusskriterien wieder.

Tabelle 11. Zuordnung der Patienten zu vier verschiedenen Einschlussgruppen

Einschluss über	
(1) Basissymptome (ausschließlich)	N=5
(2) APS als schwerwiegendste Symptomatik (ggf. zusätzlich COGDIS)	N=40
(3) BLIPS als schwerwiegendste Symptomatik (ggf. zusätzlich COGDIS und/oder APS)	N=1
(4) Ein gemindertes Funktionsniveau plus ein genetisches Risiko bzw. eine schizotypische Persönlichkeitsstörung ¹	
(4a) Erstgradige genetische Verwandtschaft mit einem an einer Psychose Erkrankten + gemindertes berufliches und soziales Funktionsniveau (gemäß SOFAS ²) oder	N=5
(4b) schizotypische Persönlichkeitsstörung (nach DSM-IV) + gemindertes berufliches und soziales Funktionsniveau (gemäß SOFAS)	N=2

Anmerkungen.

1 Bis auf zwei Patienten aus der Gruppe 4a konnten alle Patienten aus den Gruppen 4a und 4b zusätzlich einer der übrigen drei Kategorien zugeordnet werden
 2 Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS, Goldman, Skodol & Lave, 1992).

Von den insgesamt 49 Patienten wurden 22 Patienten im Rahmen der Einschlussuntersuchung anhand der *Montgomery Asperg Depression Rating Scale* (MADRS, deutsche Version von Neumann & Schulte, 1989) als depressiv (Score ≥ 21) eingestuft. Darüber hinaus hatten bis auf zwei Patienten alle eine gegenwärtige, komorbide Störung in Form einer Achse I (32 Patienten: Achse-I-Störung, 16 Patienten: keine Achse-I-Störung, 1 Patient: fehlende Angaben) und/oder Achse II Störung nach DSM-IV (31 Patienten: Achse-II-Störung, 11 Patienten: keine Achse-II-Störung, 1 Patient: fehlende Angaben). Achse I betreffend war die häufigste komorbide Störung mit 25 Patienten die Depression (gefolgt von Angststörungen, N = 6), in Bezug auf Achse II prävalierte mit 13 Patienten die selbstunsichere Persönlichkeitsstörung (gefolgt von der depressiven Persönlichkeitsstörung, N = 9). Insgesamt vier Patienten wiesen eine schizotypische Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV auf.

21 der 49 Patienten nahmen während der Untersuchung ein Medikament ein, darunter zehn ein Antidepressivum, zwei Zopiclon, zwei Medikamente gegen Bluthochdruck (Candesarten, Ramipril), einer Thyroxin und drei Patienten nahmen ausschließlich Präparate wie Omeprazol, Aspirin oder Kontrazeptiva ein.

Für die spätere Analyse wurden die 49 Patienten zudem mithilfe der Formel nach Ruhrmann et al. (2010) vier Risikoklassen zugeteilt (vgl. Kap. 3.8). Dabei wurde abweichend von der Formel von Ruhrmann anstelle des GAF-Scores der SOFAS-Score herangezogen. Für zwei Patienten konnte der Risikoindex aufgrund fehlender Werte nicht bestimmt werden.

Tabelle 12. Unterteilung der Patienten ($N = 47$) in die vier Risikoklassen nach Ruhrmann et al. (2010)

Risikoklasse 1	Risikoklasse 2	Risikoklasse 3	Risikoklasse 4
m = 7, w = 5 N=12 (24,5%)	m = 14, w = 9 N=23 (46,9%)	m = 9, w = 1 N=10 (20,4%)	m = 2, w = 0 N=2 (4,1%)

Anmerkungen. Häufigkeitsverteilung vor der Datenaufbereitung bzw. vor Ausschluss noncomplier Patienten. Im Zuge der Datenbereinigung wurden drei Patienten aus der Analyse ausgeschlossen (vgl. Kap. 7.5.2): Die resultierende Risikoverteilung war wie folgt: 12 (26,1%) Patienten (m = 7, w = 5) Risikoklasse 1, 22 (47,8%) Patienten (m = 13, w = 9) Risikoklasse 2, 9 (19,6%) Patienten (m = 8, w = 1) Risikoklasse 3, 1 (2,2%) Patient (m) Risikoklasse 4.

7.3.3 Kontrollstichprobe

Als Kontrollprobanden des Bonner Amendments wurden gesunde Personen ohne psychiatrische Vordiagnose oder Vorbehandlung ausgewählt, die mit der Patientenstichprobe hinsichtlich Geschlecht und Alter vergleichbar sein sollten. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge in Instituten der Universität Bonn bzw. anhand von Listen von Teilnehmern aus vorherigen Studien an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn, die Interesse an einer weiteren Studienteilnahme bekundet hatten. Auch für die Kontrollprobanden wurden im Vorfeld Ausschlusskriterien definiert. Diese wurden bereits bei Kontaktaufnahme mit dem Probanden im Rahmen eines Telefonscreenings und eines SKID-I-Screenings (Strukturiertes Interview für Achse I-Störungen des DSM-IV, Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997) vor Beginn der eigentlichen Untersuchung geprüft. Als Ausschlusskriterien wurden für die Kontrollstichprobe neben jeglicher Achse-I-Störung nach dem DSM-IV (aktuell und Life Time) körperliche Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsen- oder Lebererkrankungen und NNR-Tumore definiert. Damit sollte eine Veränderung der HHNA-Aktivität aufgrund gegenwärtiger somatischer Erkrankungen weitgehend kontrolliert werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass derartige Erkrankungen, die bereits in der medizinischen Einschlussuntersuchung der Hauptstudie protokolliert wurden, auch bei Patienten zum Ausschluss aus dem Bonner Amendment führten.

7.4 Untersuchungsablauf

In den beiden folgenden Abschnitten wird zunächst der Ablauf der Hauptstudie, in der die psychopathologischen Daten der Patientenstichprobe gewonnen wurden, und anschließend der des Bonner Amendments erläutert.

7.4.1 Ablauf der Hauptstudie

Patienten, die im jeweiligen Früherkennungszentrum (in Bonn das *Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko*, ZeBB) vorstellig wurden, wurden im Rahmen eines PREVENT-Screening-Verfahrens auf das Vorliegen von Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Wurden die Einschlusskriterien vom Untersucher (im Folgenden „Rater“ genannt) als erfüllt angesehen und gab es keine Hinweise auf das Vorliegen von Ausschlussgründen, konnten die Patienten im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs durch einen Studienarzt über die PREVENT-Studie informiert und ihre Teilnahmebereitschaft abgefragt werden. Bei Interesse an der Studie wurde ihnen eine schriftliche Patienteninformation und -einwilligung zur Durchsicht ausgehändigt. In einem weiteren Termin mit dem Studienarzt erfolgte nach Klärung eventueller Fragen des Patienten die schriftliche Einwilligung.

Nach der schriftlichen Einwilligung wurde in einem weiteren Termin die vollständige Einschlussuntersuchung durchgeführt. Auf Seiten des Raters bestand diese aus der Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie, der Erhebung der demographischen Daten sowie einer psychiatrischen, somatischen und Drogenanamnese. Darüber hinaus kamen die MADRS, die SOFAS, das SKID-I-Screening und SKID-II-Screening (Strukturiertes Interview für Persönlichkeitsstörungen, Fydrich, Renneberg, Schmitz & Wittchen, 1997) sowie der MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Lehrl, 2005) zum Einsatz. Der Studienarzt führte im Rahmen der Einschlussuntersuchung neben der körperlichen Untersuchung weitere Zusatzuntersuchungen (MRT, EEG, EKG und Laboruntersuchungen) durch.

Sofern keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Behandlung und die begleitenden diagnostischen Untersuchungen eingeleitet. Dazu erfolgte zunächst die Randomisierung des Patienten in eine der drei in Kapitel 7.1 dargestellten Behandlungsbedingungen (CBT, ARI + CM, PL + CM). Patienten der CBT-Gruppe erhielten innerhalb der 52 Wochen 30 Therapiesitzungen in anfangs wöchentlichen und später zwei- bzw. vierwöchigem Abstand. Demgegenüber hatten Patienten der beiden CM-Gruppen insgesamt 21 Sitzungen mit dem Studienarzt, die im ersten Monat wöchentlich, danach zweiwöchentlich und ab dem siebten Monat alle vier Wochen stattfanden. Hinsichtlich der beiden CM-Gruppen hatten weder Arzt, Patient noch Rater Kenntnis darüber, ob dem Patient das Verum oder das Placebo verabreicht wird.

Begleitend zur einjährigen Behandlung unter einer der drei Bedingungen erfolgten in regelmäßigen Abständen (die ersten 20 Wochen vierwöchentlich, danach alle acht Wochen) dia-

agnostische Untersuchungen durch den Rater, der in Bezug auf die Zuteilung der Patienten zur jeweiligen Studienbedingung (bzw. Behandlungsform) verblindet war. Die einzelnen Untersuchungen durch den Rater erfolgten jeweils unter Anwendung der MADRS, der SOFAS, des *Beck-Depressions-Inventars* (BDI, Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961), des *State Trait Anxiety Inventory* (STAI, deutsche Version von Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981), des SPI-A, des SIPS, der PANSS, der *Social Adjustment Scale II* (SAS II, Schooler, Hogarty & Weissman, 1979), der *UKU Side Effect Rating Scale* (UKU, Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker & Elgen, 1987) und der *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS, Chouinard, Ross-Chouinard, Annable & Jones, 1980). Darüber hinaus wurde zu Beginn, nach 28 und nach 52 Wochen das *Modular System for Quality of Life* (MSLQ-R, Pukrop, 2003) sowie zu Beginn und nach 52 Wochen die *Brief Core Schema Scales* (BCSS, Fowler, Freeman, Smith, Kuipers, Bebbington, Bashforth et al., 2006) mit den Patienten durchgeführt. Schließlich wurde der Alkohol- und Drogenkonsum seit der letzten Visite erfasst. Auch auf ärztlicher Seite erfolgten während der einjährigen Behandlung in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen, wie die Erfassung von Gewicht, Herzfrequenz und Blutdruck. Begleitende EKG- und Laboruntersuchungen wurden dabei vornehmlich in den beiden medikamentösen Behandlungsbedingungen (in Woche 4, 12, 28 und 52) durchgeführt.

7.4.2 Zeitlicher Ablauf des Bonner Amendments

Nach der Einwilligung in die Hauptstudie wurden die PREVENT-Patienten über die Möglichkeit zur Teilnahme am Bonner Amendment informiert. Auch hier erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme nach einem Aufklärungsgespräch durch einen Studienarzt und der Ausgabe schriftlicher Patienteninformationen.

Das Bonner Amendment (s. Kap. 7.2) lässt sich in drei Teiluntersuchungen untergliedern:

(1) Die erste Untersuchung umfasste eine Blutentnahme zur späteren Genotypisierung, die an eine der Blutentnahmen im Rahmen der PREVENT-Studie (i. d. R. die in Woche T0) gekoppelt war, um den Patienten nicht unnötig zu belasten.

(2) Die zweite Erhebung bestand aus der Anwendung der Experience Sampling Method, einer Tagebuchtechnik, die darauf abzielt, das Erleben stressreicher Erfahrungen im Alltag (daily Hassles), den Einfluss dieser Erfahrungen etwa auf Symptomatik und Stimmung sowie die

auf die Erfahrungen bezogenen Bewältigungsstrategien zu erfassen (Csikszentmihalyi & Larson 1987; Delespaul, 1995; Myin-Germeys et al., 2001).

(3) Der dritte Teil schließt die Erhebung verschiedener Stressaspekte ein und beinhaltet die Entnahme von morgendlichem Speichel (zur Cortisolbestimmung) und die Bearbeitung stressbezogener Fragebögen. Zu den Letztgenannten zählen eine gemäß der Anforderungen des Bonner Amendments modifizierte Version eines unveröffentlichten Begleitfragebogens zur Speichelprobenentnahme der Trierer Arbeitsgruppe um Wüst und Hellhammer sowie der CTQ, der ABF und der SVF (in seiner Langversion: SVF120).

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf den dritten Untersuchungsabschnitt des Bonner Amendments (Morgencortisol und Begleitfragebögen), der im Folgenden näher dargestellt wird: Voraussetzung für die Durchführung war eine an die Ein- und Ausschlusskriterien gebundene Teilnahme an der Hauptstudie. Nach der schriftlichen Einwilligung wurden die Patienten über den genauen Untersuchungsablauf informiert und instruiert, an den nächstmöglichen drei aufeinanderfolgenden Werktagen selbstständig die Speichelproben zu entnehmen und die Fragebögen auszufüllen. Dabei sollten die Patienten nach Möglichkeit noch vor dem eigentlichen Behandlungsbeginn (d. h. vor der ersten Therapiesitzung bzw. Medikamentenausgabe in der Hauptstudie) an der Zusatzuntersuchung teilnehmen. Am ersten Werktag waren vor dem Zubettgehen drei Fragebögen (CTQ, ABF, SVF120) zu bearbeiten. An den beiden darauf folgenden Tagen sollten die Patienten nach dem Erwachen drei Speichelproben mithilfe je einer Salivette der Firma Sarstedt zur Cortisolbestimmung entnehmen. Auf diesem Weg konnten je Probenentnahme etwa 1,1 +/- 0,3ml Speichel gewonnen werden. Die erste Salivette sollte unmittelbar nach dem Erwachen (und zwar spätestens um 7:30 Uhr), die zweite 30min und die dritte 60min nach dem Erwachen eingesetzt werden. Nach jeder gewonnenen Probe war die Salivette mit Datum und Uhrzeit zu versehen. Nach Abnahme der dritten Probe galt es, an beiden Tagen jeweils einen Begleitfragebogen zur Probenentnahme auszufüllen, der zugleich die Schlafqualität und die Umstände der Probenentnahme erfragte. Schließlich sollten die Teilnehmer am zweiten und dritten Tag vor dem Zubettgehen einen weiteren ABF ausfüllen. Sie wurden darüber hinaus instruiert, die Salivetten bis zum vereinbarten Rückgabetermin kühl zu lagern (entweder im Kühlschrank oder im Gefrierfach). Neben Informationen zum allgemeinen Untersuchungsablauf wurden die Teilnehmer im Vorfeld der Speichelentnahme angewiesen, gewisse Rahmenbedingungen hinsichtlich der Probenentnahme

einzuhalten: Etwa sollten sie nach Möglichkeit in einem abgedunkelten Raum schlafen, um die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Erwachens zu verringern. Darüber hinaus war es ihnen untersagt, zwischen den Probenentnahmen zu essen, zu rauchen, zu trinken (abgesehen von stillem Wasser bei starkem Durstgefühl) oder Zähne zu putzen (zur Vermeidung von Mikroläsionen in der Mundhöhle). Die Teilnehmer wurden vorab gebeten, bei Nichtbefolgen einer dieser Verhaltensregeln an der dafür vorgesehenen Stelle im Begleitfragebogen einen entsprechenden Vermerk zu tätigen. Um weiterhin eine Verfälschung der Daten zu vermeiden, sollten sich die Teilnehmer im Falle erster Anzeichen eines grippalen Infektes vor Beginn einer Probenentnahme an den Rater wenden, um mit ihm einen Alternativtermin für die Probenentnahme (nach Genesung) zu vereinbaren.

Als Aufwandsentschädigung erhielten Patienten, die am Bonner Amendment teilnahmen, 25 Euro.

Der Ablauf des Bonner Amendments war (mit Ausnahme der Teilnahme an der Hauptstudie) für Kontrollprobanden mit dem für Patienten identisch. Der einzige Unterschied bestand darin, dass die Kontrollprobanden aufgrund des höheren Aufwands (da sie nicht ohnehin an der Hauptstudie teilnahmen) eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40 Euro erhielten.

7.5 Die Daten

Alle 51 Kontrollprobanden füllten den CTQ, den ABF (insgesamt dreimal: an jedem Untersuchungstag abends) und den SVF120 aus. Außerdem nahmen sie alle an zwei aufeinanderfolgenden Werktagen morgens je drei Speichelproben nach dem Erwachen ab und bearbeiteten den Begleitfragebogen zur Probenentnahme. Von den insgesamt 49 Patienten füllten 38 den CTQ und 38 den SVF120 aus. Darüber hinaus bearbeiteten 37 Patienten alle drei vorgesehenen ABF. Zwei weitere Patienten füllten jeweils zwei der drei ABF aus. Alle Patienten gaben zudem Speichelproben ab, wobei zwei Patienten nicht den Begleitfragebogen zur Speichelprobenabnahme ausfüllten und ein Patient nur den ersten Teil dieses Fragebogens bearbeitete. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die vorliegenden Daten.

Tabelle 13. Datenmaterial der beiden Stichproben

	Patienten (N=49)	Kontrollprobanden (N=51)
Speichelproben	49	51
Begleitfragebogen zur Speichelprobenentnahme	46	51
CTQ	38	51
ABF (3fach)	37	51
SVF120	38	51

Die Unvollständigkeit des Datenmaterials der Patientenstichprobe ist darauf zurückzuführen, dass das ursprüngliche Bonner Amendment erst einige Monate nach Studienbeginn um die Selbstbeurteilungsinstrumente CTQ, ABF und SVF120 erweitert wurde. Da einige Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits aus der Hauptstudie ausgeschieden waren, andere wiederum eine Einwilligung in das erweiterte Amendment ablehnten, wurden die Fragebögen nicht von allen Patienten bearbeitet. Die Erhebung der Kontrollstichprobe erfolgte erst nach Genehmigung des erweiterten Amendments, so dass die Fragebögen bei allen Kontrollprobanden zum Einsatz kommen konnten.

7.6 Erhebungsinstrumente

Nachstehend werden die Instrumente beschrieben, die zur Erhebung der Psychopathologie in der Patientenstichprobe (Kap. 7.6.1) und den vier Stressaspekten in beiden Stichproben (Kap. 7.6.2) zum Einsatz kamen.

7.6.1 Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie

Zur Erfassung der Psychopathologie kamen die unter Kapitel 7.4.1 bereits aufgelisteten Untersuchungsverfahren zum Einsatz. Im Folgenden sollen davon diejenigen genauer beschrieben werden, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind. Dies sind das SPI-A, das SIPS (mit der SOPS), die PANSS, die SOFAS und die MADRS.

7.6.1.1 Schizophrenia Proneness Instrument – Adult Version (SPI-A)

Das *Schizophrenia Proneness Instrument – Adult Version* (SPI-A) von Schultze-Lutter et al. (2007a) dient der Erfassung prädikativer (prodromaler) Basissymptome. Es wurde speziell für die Erfassung von Basissymptomen in ihrer quantitativen Ausprägung entwickelt und soll helfen, ein initiales Prodrom einer Psychose bereits in einem möglichst frühen Stadium möglichst genau zu identifizieren und damit die SOPS (s. Kap. 7.6.1.2) ergänzen. In der PREVENT-Studie wurde ein ins Deutsche übersetztes und formal leicht abgewandeltes Scoresheet eingesetzt, welches jedoch vom Rater auf der Basis des englischsprachigen Manuals anzuwenden war. Das deutschsprachige Auswertungsformular umfasst die sechs Subskalen „affektiv-dynamische Störungen (A)“ mit fünf Items, „kognitiv-attentionale Erschwernis (B)“ mit sechs Items, „kognitive Störungen (C)“ mit sechs Items, „Störungen des Selbst- und Fremderlebens (D)“ mit sechs Items, „Körperwahrnehmungsstörungen (E)“ mit 6 Items und „Wahrnehmungsstörungen (F)“ mit sechs Items sowie eine weitere Subskala (O), die gemäß der prospektiven CER-Studie von Klosterkötter et al. (2001) elf Basissymptome (bzw. Symptomgruppen) mit einer positiven prädikativen Stärke von mindestens 70% enthält. Eine siebenstufige Rating-Skala (0 = „überhaupt nicht vorhanden“ bis 7 = „täglich vorhanden“) dient der Einschätzung des Ausprägungsgrads in Form der Auftretenshäufigkeit eines Basissymptoms.

Das Augenmerk liegt im Rahmen der PREVENT-Studie insbesondere auf den COGDIS, die sich zur Identifizierung eines psychosefernen Prodroms als besonders geeignet erwiesen haben und als qualitativ eher neuartige bzw. eigenartige kognitive Symptome zu verstehen sind (vgl. Kap. 3.7, Schultze-Lutter, 2001; Picker, 2007):

1. Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (B1)
2. Interferenz emotional neutraler Gedanken (C2)
3. Gedankenblockaden (C3)
4. Störungen der rezeptiven Sprache (C4)
5. Störungen der expressiven Sprache (C5)
6. Gedankenjagen, -drängen (D3)
7. Eigenbeziehungstendenz (D4)
8. Störung der Symbolerfassung, Konkretismus (O3) und
9. Fesselung, Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails (O7).

Legt man die Symptome zugrunde, die das SPI-A abfragt, wird die in Kapitel 4.2.1.1 beschriebene (teilweise) Überlappung zwischen Symptomen eines dissoziativen Funktionierens im Rahmen der Major Dissoziativen Störung nach Dell (2001, s. Tab. 7) und den Symptomen des schizophrenen Prodroms deutlich, die potentiell eine Relevanz bei der (symptomspezifischen) Differenzierung zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hat (z. B. Goff et al., 1991; Greenfield et al., 1994; Holowka et al., 2003; Schäfer et al., 2006). Symptome des SPI-A, die sich in gleicher oder zumindest ähnlicher Weise auch bei Dells Major Dissoziativen Störung finden, sind insbesondere:

1. Derealisationserleben (O8)
2. Depersonalisationserleben (F6)

und außerdem Wahrnehmungsstörungen oder -veränderungen, wie

3. Partielles Sehen (O4.1)
4. Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen (E1)
5. Umschriebene Schmerzempfindungen (E2)
6. (Mikropsien) Makropsien (F3)
7. Wahrnehmungsveränderungen im Bereich des Riechens, Schmeckens, Fühlens (O6)
8. Motorische Interferenz, die reine Ungeschicklichkeit übersteigt (O9)
9. Motorische Blockierungen (O10)
10. Verlust automatischer Fertigkeiten (O11)

Darüber hinaus enthält das SPI-A weitere Symptome, die in ihrer Phänomenologie eine (wenn auch etwas entferntere) Verwandtschaft mit denen einer Major Dissoziativen Störung nach Dell aufweisen. Dies sind insbesondere Symptome aus der Subskala E (Körperwahrnehmungsstörungen) sowie aus den Subskalen F und O (jeweils Wahrnehmungsstörungen) (s. Schultze-Lutter et al., 2007a).

7.6.1.2 Structured Interview of Prodromal Syndroms (SIPS) und die Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)

Das semistrukturierte *Structured Interview of Prodromal Syndroms* (SIPS) und die *Scale of Prodromal Symptoms* (SOPS) zur Kodierung der Ergebnisse des Interviews sowie deren Beur-

teilung nach den *Criteria of Prodromal Syndromes (COPS)* wurde von der PRIME-Arbeitsgruppe entwickelt (Miller et al., 1999; McGlashan et al., 2001). Ziel des SIPS ist die Beurteilung von Ultra-High-Risk-Kriterien sowie einer negativen, desorganisierten und generellen Psychopathologie. Dabei erhebt es neben der Psychopathologie die Bereiche Schizotypie, das Funktionsniveau und die familiäre Belastung. Es wurde in Anlehnung an die PANSS von Kay et al. (1987) konzipiert, um deren unteren Wertebereich genauer abzubilden. Dazu erfragt das SIPS vier Symptomkomplexe: (1) Positivsyndrome, (2) Negativsyndrome, (3) Syndrome desorganisierten Verhaltens und (4) generelle psychopathologische Syndrombereiche. Von diesen beurteilt lediglich die Skala der Positivsymptome (P1: ungewöhnliche Denkinhalte und/oder nicht-paranoide wahnhaftige Ideen, P2: Misstrauen und paranoide Ideen, P3: Größenideen, P4: Wahrnehmungsveränderungen, illusionäre Verkennungen und Halluzinationen sowie P5: Konzeptuelle Desorganisation und Formale Denkstörungen) mithilfe der COPS das Vorliegen von APS und BLIPS. So handelt es sich bei einem SOPS-Score von 3-5 in mindestens einem Symptom aus P1-P5 um APS. Liegt hingegen bei einem oder mehreren Symptomen aus P1-P5 ein SOPS-Score von 6 vor, der sich (bei allen Symptomen) in einer Zeitspanne von ≤ 7 Tage spontan zurückbildet, werden BLIPS diagnostiziert. Studien (an bisher eher kleinen Stichproben) belegen eine hohe Interrater-Reliabilität von 93% und eine zufriedenstellende prädikative Validität des SIPS (Miller, McGlashan & Rosen, 2002; Miller, McGlashan, Rosen, Cadenhead, Ventura, McFarlane et al., 2003), so dass das SIPS zur Vorhersage von Übergängen in eine Psychose geeignet zu sein scheint.

7.6.1.3 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Im Gegensatz zur SOPS, die Positivsymptome im unteren (prodromalen) Bereich genauer abbildet, wurde die *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* von Kay et al. (1987) entwickelt, um transiente psychotische Positivsymptome im oberen Bereich, das heißt schizophrene Symptome, zu beurteilen. Bei der PANSS lassen sich sowohl ein Gesamtscore bilden, als auch Summenwerte für die drei Unterskalen (positive, negative und generelle Symptome) bestimmen. Für die Klassifikation von Symptomen als BLIPS muss mindestens eines der nachstehenden Positivsymptome wie folgt eingestuft werden: Halluzinationen mit $P3 \geq 4$, Wahn mit $P1, P5$ oder $P6 \geq 4$ und Formale Denkstörungen mit $P2 \geq 4$. Dabei darf dieses

Symptom nicht länger als sieben Tage in der entsprechenden Ausprägung vorliegen, damit es sich tatsächlich (noch) um BLIPS handelt. Ist das Symptom in der hohen Ausprägung länger als sieben Tage vorhanden, wird dies als ein Übergang in eine Psychose bewertet.

Indem sich SPI-A, SOPS und PANSS jeweils auf eine andere Phase einer psychotischen Entwicklung beziehen, kann durch Verwendung aller drei Skalen jedes Erkrankungsstadium erfasst werden (vgl. Abb. 6).

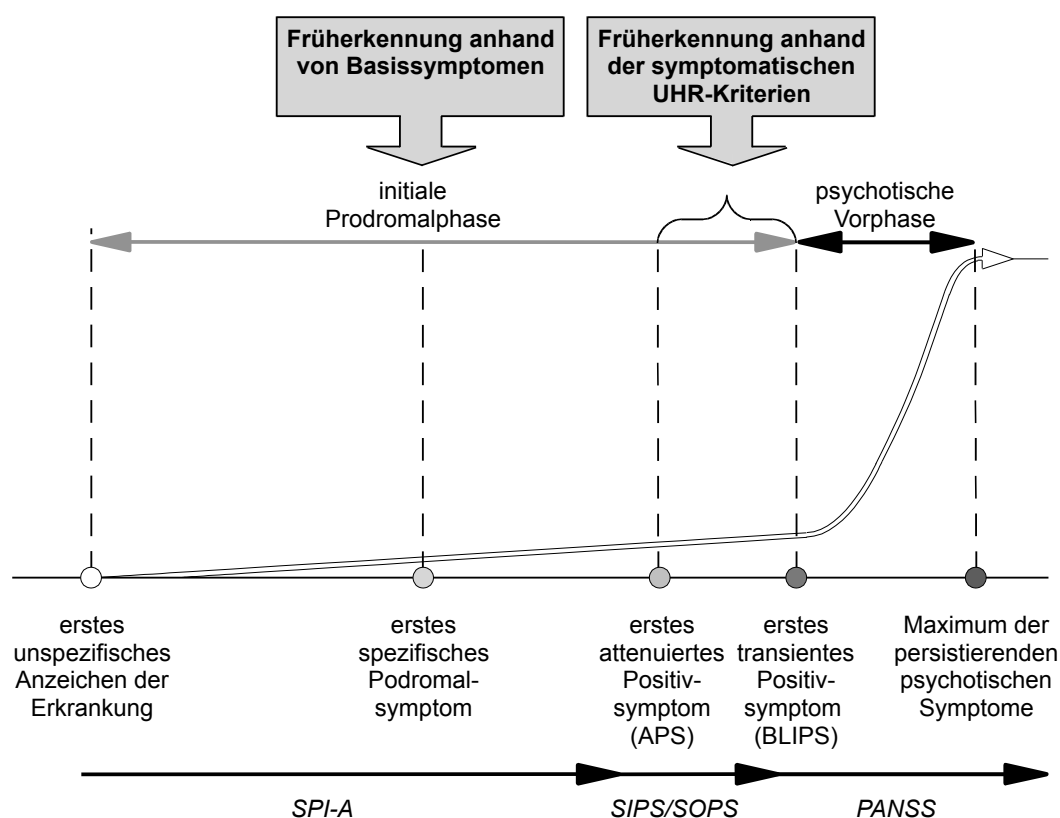


Abbildung 6. Zielbereiche von SPI-A, SOPS und PANSS in Abhängigkeit vom Modellverlauf des frühen Krankheitsverlaufs einer psychotischen Erstmanifestation (modifiziert in Anlehnung an Klosterkötter, Schultze-Lutter & Ruhrmann, 2003)

7.6.1.4 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Asberg (MADRS)

Die *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) wurde von Montgomery und Asberg als ein Fremdbeurteilungsinstrument zur psychometrischen Beurteilung depressiver Symptome entwickelt (Montgomery & Asberg, 1979) und 1989 von Neumann und Schulte als

Deutsche Übersetzung vorgelegt. Sie umfasst zehn siebenstufige Items (0 bis 6), die vom Untersucher beurteilt werden. Die Items bilden folgende Symptome der Depression ab: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Anspannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel/Untätigkeit, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Die Auswertung der MADRS sieht die Bildung eines Summenscores der Depressivität vor, anhand dessen Personen vier verschiedenen klinischen Schweregradkategorien von „geheilt“ bis „schwer depressiv“ zugeordnet werden können.

Die vier Schweregradkategorien kamen in der PREVENT-Studie nicht zur Anwendung. Stattdessen wurden die Patienten anhand des Summenwerts in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem MADRS-Score < 21 wurden als nicht depressiv, Patienten mit einem MADRS-Score ≥ 21 als depressiv eingestuft. Diese Zuteilung war auch für die Bildung der Patienten-Identifikationsnummer relevant. So erhielten Patienten, die als depressiv eingestuft wurden, die „02“ und Patienten, die in die Kategorie nicht depressiv fielen, die „01“ an der mittleren Position ihrer Identifikationsnummer (nach der Ziffer für das jeweilige Studienzentrum und vor der laufenden Patientenummer). Die dichotome Variable (depressiv vs. nicht depressiv) wurde für eine stratifizierte Randomisierung der Patienten auf die drei Behandlungsarme der PREVENT-Studie herangezogen, zumal angenommen werden kann, dass sowohl depressive Symptome als auch eine Behandlung mit Antidepressiva einen Einfluss auf den psychotischen Krankheitsverlauf haben können (vgl. Bechdolf et al., 2011).

7.6.1.5 Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)

Die *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) von Goldman et al. (1992) ging aus der *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF) (Endicott, Spitzer, Fleiss & Cohen, 1976) hervor, welche als Achse V zum umfassenden Diagnosesystem des DSM-IV (Saß, Wittchen & Zaudig, 1998) gehört. Sie wurde zusätzlich in das DSM-IV aufgenommen, ist jedoch in der aktuell fünften Version des DSM nicht mehr enthalten. Anders als die GAF-Skala, die auf das allgemeine Funktionsniveau (psychisch, sozial, beruflich) abhebt, bezieht sich die SOFAS ausschließlich auf das soziale und berufliche Funktionsniveau des Patienten und wird unabhängig von der Schwere der psychischen Symptomatik bestimmt. Der SOFAS

liegt ein hypothetisches Kontinuum zugrunde, das von psychischer Gesundheit bis hin zu psychischer Krankheit reicht. Operationalisiert sind die verschiedenen Funktionsbereiche auf einer Skala von 1 bis 100, auf der in Zehnerschritten durch sogenannte Ankerbeispiele das jeweilige Funktionsniveau näher erläutert wird. Das soziale und berufliche Funktionsniveau ist umso höher, je höher der SOFAS-Wert ist.

In der PREVENT-Studie wurden im Rahmen der Einschlussuntersuchung zwei SOFAS-Werte bestimmt, einmal der derzeitige Wert, der sich auf den Monat vor der Untersuchung bezieht und einmal der höchste Wert innerhalb des Jahres vor der Untersuchung. Die Bestimmung dieser beiden Werte diente der Feststellung, ob ein Patient eine mindestens einmonatige, mindestens 30%ige Verschlechterung seines Funktionsniveaus innerhalb des letzten Jahres aufweist und damit – in Kombination mit einem genetischen Psychoserisiko oder einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung – ein Einschlusskriterium der PREVENT-Studie erfüllt.

7.6.2 Verfahren zur Erfassung von Stressaspekten

Zur Erfassung der einzelnen Stressaspekte kamen neben der Messung der CAR drei Fragebögen zum Einsatz: der CTQ, der ABF und der SVF120.

7.6.2.1 Speichelcortisolmessung

Wie bereits in Kapitel 7.4.2 beschrieben, gaben die Patienten und Kontrollpersonen an zwei Werktagen jeweils drei Speichelproben ab, indem sie je Probe etwa eine Minute lang auf einer Kunstfaserrolle kauten, die sich in einer Salivette befand. Die durchfeuchtete Kunstfaserrolle wurde anschließend im Innenröhrchen der Salivette verschlossen und nach Rückgabe an den Rater an das Molekulargenetische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Bonn versandt, wo die Speichelproben zunächst bei -20° eingefroren wurden. Für die Auswertung wurden die Proben gesammelt und gekühlt an das Biochemische Labor der Universität Trier geschickt. Dort wurden sie mit einem zeitaufgelösten Immunoassay mit fluorometrischer Endpunktdetektion (*dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmuno-*

assay, DELFIA) ausgewertet (vgl. Dressendörfer, Kirschbaum, Rohde, Stahl & Strasburger, 1992).

Jede Probe wurde vom Labor zweimal ausgewertet. Anschließend wurde aus den beiden resultierenden Werten der Mittelwert gebildet sowie der Varianzkoeffizient (Formel: Standardabweichung beider Messwerte / Mittelwert beider Messwerte) bestimmt. Die Varianz beider Probenwerte durfte dabei in Abhängigkeit von der Speichelkonzentration nicht mehr als 10 bis 15% betragen, ansonsten wurde die Analyse wiederholt. Die Speichelcortisolwerte werden in dieser Arbeit in nmol/l angegeben. Für die einzelnen Berechnungen werden die drei Messzeitpunkte (0min, 30min und 60min nach dem Erwachen) über beide Untersuchungstage gemittelt.

7.6.2.1.1 Area Under the Curve (AUC_G/AUC_I)

Die Cortisolreaktion lässt sich etwa als *Fläche unter der Kurve* (englisch: Area under the Curve, AUC) abbilden, die zur Bestimmung der hormonellen Antwort auf das Erwachen herangezogen werden kann (Edwards et al., 2001b, Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmidt & Hellhammer, 2003, Clow et al., 2004). Die AUC entspricht dabei dem Flächenintegral der Hormonkonzentrationen und stellt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve dar, die als natürlicher Logarithmus der trapezoidalen Integration der drei Messwerte nach dem Erwachen bestimmt wird. Sie kann auf zweifache Weise berechnet werden: Zum einen kann sie als Fläche unter der Kurve mit „0“ als Referenzwert ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um die Gesamtcortisolsekretion („total secretory activity“), die als AUC_G (Area under the Curve with Respect to the Ground) bezeichnet wird (Clow et al., 2004, S. 32ff.). Zum anderen lässt sich die AUC mithilfe des ersten Messwertes (z. B. unmittelbar nach Erwachen) als Referenzpunkt (Pruessner et al., 2003) bestimmen. Der erste Messwert wird dabei als Indikator für die relative basale adrenale Aktivität betrachtet. Es wird somit der Anstieg der Cortisolsekretion („increased Amount secreted following Awakening“, Clow et al., 2004, S. 32) abgebildet, der als AUC_I oder $AURC$ (Area under the Response Curve) bezeichnet wird (Edwards et al., 2001a). Es handelt es sich um den *dynamischen* Teil der CAR, der Aufschluss über die Cortisolreaktion nach dem Erwachen bzw. die Funktionalität der HHNA gibt (ebd.).

Die Berechnung der AUC_G und AUC_1 bzw. $AURC$ erfolgte gemäß den von Pruessner und Mitarbeitern (2003) empfohlenen Formeln:

$$AUC_G = \sum_{i=1}^{n-1} (m_{(i+1)} + m_{(i)}) / 2$$

$$AUC_G = (m_2 + m_1) / 2 + (m_3 + m_2) / 2$$

m = Messwert, Index (i) = Messzeitpunkt, n = Anzahl der Messungen

$$AUC_1/AURC = AUC_G - (n - 1) \cdot m_1$$

$$AUC_1/AURC = \left(\sum_{i=1}^{n-1} (m_{(i+1)} + m_{(i)}) / 2 \right) - (n - 1) \cdot m_1$$

$$AUC_1/AURC = ((m_2 + m_1) / 2 + (m_3 + m_2) / 2) - (3 - 1) \cdot m_1$$

m = Messwert, Index (i) = Messzeitpunkt, n = Anzahl der Messungen

7.6.2.1.2 Mean Increase (MnInc)

Anstelle der AUC_1 bestimmen andere Autoren, wie Wüst und Mitarbeiter (2000a), den sogenannten *mean Increase* (MnInc), der sich ebenfalls auf den ersten Messzeitpunkt (und nicht auf Null) als Referenzwert bezieht. Er ist dementsprechend (ähnlich wie AUC_1) weniger reliabel als die AUC_G , da er vom ersten Messwert und damit von den Messbedingungen (z. B. Compliance der Probanden) abhängt (Clow et al., 2004). So fanden beispielsweise Edwards et al. (2001a) für die AUC_G eine Reliabilität von $r = .52$ ($p < 0.0001$), während sich für die $AURC$ lediglich eine Reliabilität von $r = .336$ ($p < 0.05$) ermitteln ließ. In der vorliegenden Arbeit soll die CAR zusätzlich vor dem Hintergrund des MnInc betrachtet werden. Zur Bestimmung des MnInc wird der Cortisolaufwachwert (Wert unmittelbar nach dem Erwachen) mit dem Mittelwert der beiden Folgewerte gemäß der nachstehenden Formel von Wüst et al. (2000a) verglichen:

$$MnInc = (m_2 + m_3) / 2 - m_1$$

m = Messwert, Index = Messzeitpunkt

Der MnInc ist nahezu identisch mit der AUC_1 und kann daher inhaltlich gleich interpretiert werden (Edwards et al., 2003; Clow et al., 2004). Da die CAR durch einen deutlichen Cortisolanstieg 30 bis 60min nach dem Erwachen gekennzeichnet ist, sollte der berechnete MnInc positiv Werte annehmen (positive CAR). Die CAR ist dabei umso größer, je höher der MnInc-Wert ist. Neben den bisher dargestellten Formeln gibt es auch weitere, weniger verbreitete Ansätze zur Berechnung der Funktionalität der CAR. So bestimmen etwa Kunz-Ebrecht et al. (2004a, 2004b) eine einfache Differenz zwischen dem Messwert nach 0min und 30min.

7.6.2.2 Alltagsbelastungsfragebogen (ABF)

Beim *Alltagsbelastungsfragebogen (ABF)* von Traue et al. (2000) handelt es sich um eine deutschsprachige Übersetzung des *Daily Stress Inventory (DSI)* von Brantley, Waggoner, Jones und Rappaport (1987), das zur Erfassung von Zusammenhängen zwischen der alltäglichen Belastung und der Symptomatik psychosomatischer und chronischer Erkrankungen entwickelt wurde. Der ABF (wie auch der DSI) besteht aus 58 Items, die potentiell belastende Alltagsereignisse abfragen. Zudem gibt es zwei Leerkategorien für eventuell darüber hinaus aufgetretene Ereignisse. Falls Alltagsereignisse aufgetreten sind, werden sie im ABF auf einer Skala von „1“ (das Ereignis ist aufgetreten, hat mich aber nicht belastet) bis „7“ (das Ereignis war unerträglich) bewertet. Trat das Ereignis nicht auf, wird im Fragebogen „0“ angekreuzt. Der ABF bezieht sich dabei auf Ereignisse, die in den letzten 24 Stunden aufgetreten sind. Zur Auswertung wird die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse bestimmt (Frequenz), die Summe der Belastungsbewertung dieser Ereignisse (Summe) sowie die mittlere Belastung (Summe / Frequenz). Die Validierung des ABF erfolgte im Rahmen zweier Studien (zum einen anhand einer Stichprobe von 115 gesunden Versuchspersonen, zum anderen anhand einer Stichprobe von 451 psychosomatisch erkrankten Patienten) unter anderem anhand des SVF von Janke et al. (1985), die untermauern, dass es sich dabei um ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Alltagsstress handelt (Traue et al, 2000). Da der ABF die Alltagsbelastung in seiner täglichen Schwankung zu messen beansprucht, sei an dieser Stelle erwähnt, dass Messwiederholungen mit dem ABF dementsprechend auch nur mäßig miteinander korrelieren (ebd.).

7.6.2.3 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Der *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*, der auf der Basis von Literaturrecherchen entstand, ist ein von Bernstein und Fink (1993, 1998) entwickeltes Selbstbeurteilungsinstrument zur retrospektiven Erfassung von Missbrauch und Vernachlässigung im Kindes- und Jugendalter. Die deutsche Bearbeitung stammt von Gast, Rodewald, Benecke und Driessen (2001). Er erfasst mehr als nur traumatische Ereignisse im engeren Sinne (z. B. nach DSM-IV und ICD-10). In seiner ursprünglichen Fassung (Langversion) besteht der CTQ aus 70 Items (Bernstein & Fink, 1993), welche nach und nach mithilfe explorativer Faktorenanalysen auf 28 Items reduziert werden konnten (Bernstein & Fink, 1998; Bernstein, Stein, Newcomb, Walker, Pogge, Ahluvalia et al., 2003). Die Kurzfassung des CTQ umfasst die Skala „Missbrauch“ mit drei Subskalen (emotional, physisch, sexuell) und die Skala „Vernachlässigung“ mit zwei Subskalen (emotional und physisch). Alle Subskalen bestehen aus jeweils fünf Items. Darüber hinaus umfasst der CTQ eine weitere Skala mit drei Items, die die Tendenz zum Bagatellisieren und Leugnung kindlicher Missbrauchserfahrungen misst. Die deutsche Bearbeitung enthält zudem drei weitere Items, die Inkonsistenzerfahrungen in der Ursprungsfamilie messen (vgl. Maercker & Bromberger, 2005). Die Beurteilung des Auftretens traumatischer Erfahrungen erfolgt auf einer fünfstufigen Likert-Skala (5 = „überhaupt nicht“ bis 1 = „sehr häufig“) (Bernstein & Fink, 1998). Bei der Auswertung des CTQ werden die Itemwerte für die einzelnen Subskalen und für die Gesamtskala aufaddiert. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei einigen Items um invertierte Kodierungen handelt, deren Werte vor der Addition konvertiert werden müssen. Der CTQ kann bei klinischen und nicht-klinischen Stichproben eingesetzt (Bernstein et al., 2003) und darüber hinaus auch in der psychotherapeutischen Praxis als Screeninginstrument verwendet werden (Koch-Stoecker, Beblo, Thumann & Driessen, 2003).

7.6.2.4 Stressverarbeitungsfragebogen (SVF120)

Der *Stressverarbeitungsfragebogen (SVF)* wurde 1985 vor dem Hintergrund nur weniger vergleichbarer deutschsprachiger Verfahren von Janke, Erdmann und Kallus als Persönlichkeitstest zur Erfassung habitueller Stressverarbeitungsstrategien herausgegeben. Mit der Auffassung, dass es sich bei den von einer Person eingesetzten handlungsbezogenen und intrapsy-

chischen Stressverarbeitungsweisen um habituelle (d. h. zeitlich relativ konstante und situationsunabhängige) Persönlichkeitsmerkmale handelt, grenzten sich die Autoren gegenüber dem transaktionalen Coping-Konzept von Lazarus ab (vgl. Beutel & Brähler, 2004). In seiner ursprünglichen Fassung bestand der SVF aus 114 Items. 1997 ergänzten die Autoren den Fragebogen um die Skala „Entspannung“ (bestehend aus 6 Items) und tauschten zwei Items des Subtests „Resignation“ aus, so dass der *SVF120* entstand. Darüber hinaus entwickelten die Autoren 2002 eine Kurzform des SVF120, den *SVF78*. In der vorliegenden Arbeit kam die aktuelle Auflage des SVF120 von 2008 zur Anwendung (Erdmann & Janke, 2008). Diese besteht aus insgesamt 20 Subskalen: (1) Bagatellisierung, (2) Herunterspielen, (3) Schuldabwehr, (4) Ablenkung, (5) Ersatzbefriedigung, (6) Selbstbestätigung, (7) Entspannung, (8) Situationskontrolle, (9) Reaktionskontrolle, (10) positive Selbstinstruktion, (11) soziales Unterstützungsbedürfnis, (12) Vermeidung, (13) Flucht, (14) soziale Abkapselung, (15) gedankliche Weiterbeschäftigung, (16) Resignation, (17) Selbstbemitleidung, (18) Selbstbeschuldigung, (19) Aggression und (20) Pharmakaeinnahme. Die Subskalen (1) bis (10) lassen sich zur Sekundärskala „Positivstrategien“ zusammenfassen, die allesamt auf die Reduktion von Stress abheben. Zusätzlich kann die Sekundärskala in die Subtests „POS1“ (kognitive Bewältigungsstrategien im Sinne von Abwertung/Abwehr), „POS2“ (Ablenkung) und „POS3“ (Maßnahmen zur Kontrolle des Stressors) aufgeteilt werden. Die Subskalen (13) bis (18) können schließlich zur Sekundärskala „Negativstrategien“ zusammengefasst werden, die im Allgemeinen als stressvermehrend verstanden werden (Beutel & Brähler, 2004). Bei den übrigen vier Skalen – (11) soziales Unterstützungsbedürfnis, (12) Vermeidung, (19) Aggression und (20) Pharmakaeinnahme – handelt es sich um sogenannte „singuläre Strategien“. Diese Strategien können nach Erdmann und Janke (2008) je nach Stressor und Population entweder den Negativ- oder den Positivstrategien zugeordnet werden.

7.7 Datenaufbereitung

Nachfolgend werden zunächst Anregungen aus der Literatur hinsichtlich einer adäquaten Aufbereitung der Speichelcortisol-daten zusammengefasst dargestellt (Kap. 7.7.1) und anschließend auf die eigene Cortisol-datenaufbereitung (teils leicht modifiziert) übertragen (Kap. 7.7.2).

7.7.1 Grundlagen der Speichelcortisol Datenaufbereitung

Beim Speichelcortisol handelt es sich um sensibles, störanfälliges Datenmaterial, das leicht durch konfundierende Faktoren oder den verwendeten Assay beeinflusst werden kann (Garde, Hansen & Nicolajsen, 2003; Clow et al., 2004). Daher bildete eine ausführliche Überprüfung des Datenmaterials zu Beginn die Grundlage für die anschließende statistische Auswertung im Rahmen dieser Arbeit. Die Datenaufbereitung umfasste neben einer Reliabilitätsprüfung die Anwendung verschiedener Datenein- und -ausschlusskriterien, die sich bereits in vorherigen Studien für die Analyse von Speichelproben bewährt haben und eine größtmögliche Validität der gemessenen Cortisolwerte gewährleisten sollen.

Studien zur Compliance bei der Speichelprobenentnahme legen nahe, dass das Nicht-Befolgen der Instruktion die Validität der Daten minimiert (Kudielka, Broderick & Kirschbaum, 2003; Broderick, Arnold, Kudielka & Kirschbaum, 2004; Wright & Steptoe, 2005). Insbesondere die CAR, die sich nur auf das kleine Zeitfenster von einer Stunde nach dem morgendlichen Erwachen bezieht, gilt als besonders störanfällig bzw. durch die Umstände der Probenentnahme beeinflussbar (Kudielka et al., 2003; Broderick et al., 2004). Zur validen Bestimmung der CAR ist daher ein möglichst genaues Befolgen der Instruktion bzw. ein Ausschluss von Personen, die sich nicht instruktionsgemäß verhalten, unabdingbar. Kriterien zur Datenaufbereitung, die sich auf die Compliance der Versuchsperson beziehen, umfassen insbesondere den *Zeitpunkt* der Probenentnahme (Zeitpunkt der ersten Messung in Abhängigkeit von der Aufwachzeit) sowie das Einhalten der vorgegebenen Zeitabstände. Während Kudielka et al. (2003) vorschlagen, für die erste Probe (gleich nach dem Erwachen) eine Toleranz von 10min und für die Probe 30min nach Erwachen eine Toleranz von 7min einzuräumen, gewähren Broderick et al. (2004) sowohl für die erste (direkt nach dem Erwachen) als auch für die zweite Probe (45min nach Erwachen) eine Abweichung von maximal 15min. Für alle weiteren Proben (zur Bestimmung des Cortisoltagesprofils) gewähren sie jeweils eine Toleranz von 60min (Kudielka et al., 2003; Broderick et al., 2004). Diesen Zeitkriterien liegt zugrunde, dass sich die CAR mit zunehmender zeitlicher Abweichung immer schlechter abbilden bzw. – wenn zu viel Zeit vergeht – gar nicht mehr feststellen lässt (Wüst et al., 2000a). So fanden Kudielka et al. (2003) eine signifikante negative Korrelation ($r = -.37, p < 0.037$) zwischen der Größe der zeitlichen Abweichung von Probe 2 (30min nach Erwachen) und dem Cortisolanstieg. Zudem hat das morgendliche Spitzencortisollevel auch einen Einfluss auf die beobachtete Stärke des

Abfalls der Cortisolkonzentration im restlichen Tagesverlauf (Kudielka et al., 2003), der bei Nicht-Befolgen der Instruktion unterschätzt werden kann.

Für den *Ausschluss einzelner Messwerte* wird zur Erhöhung der Validität empfohlen, Extremwerte mit einer Standardabweichung ≥ 4 vom durchschnittlichen Cortisolwert eines Messzeitpunkts in der Stichprobe zu eliminieren (Broderick et al., 2004).

Hinsichtlich der einzelnen drei Messzeitpunkte und der daraus berechneten Parameter (AUC, MnInc) werden in der Literatur folgende *Retest-Reliabilitäten* bei zwei aufeinander folgenden Erhebungstagen berichtet: Für den Wert unmittelbar nach Erwachen zeigten sich Retest-Reliabilitätskoeffizienten zwischen $r = .37$ (Wüst et al., 2000a) und $r = .53$ (Clow et al., 2004). Für den zweiten Messwert beobachteten Clow et al. (2004) eine Retest-Reliabilität von $r = .71$ (20min nach Erwachen) und Wüst et al. (2000a) von $r = .51$ (30min nach dem Erwachen). 60min nach dem Erwachen fanden Wüst et al. (2000a) eine Retest-Reliabilität von $r = .66$. Darüber hinaus berichten sie für den MnInc eine Retest-Reliabilität von $r = .47$ und für die AUC eine von $r = .63$ (ebd.). Demgegenüber korrelieren die AUC von zwei aufeinander folgenden Tagen zwischen $r = .39$ und $r = .67$ miteinander (Clow et al 2004, Wüst et al., 2000; Pruessner et al., 1997; Edwards et al., 2001a).

Darüber hinaus wird für die CAR ein *Anstieg* von 50 bis 75% vom ersten zum zweiten Messwert (0 bis 30min) berichtet (Pruessner et al., 1997, Wüst et al., 2000a). In der Studie von Clow et al (2004) waren dies im Durchschnitt etwa 9,3nmol/l (+/- 3,1nmol/l). Wüst et al. (2000a) sprechen vom Vorliegen einer CAR, wenn sich nach 30min ein Anstieg von mindestens 2,5nmol/l über dem individuellen Baselinecortisol verzeichnen lässt. Sie definieren dieses Kriterium in Anlehnung an Weitzman, Fukushima, Nogeire, Roffwarg, Gallagher und Hellman (1971), die unter einer „cortisol secretory episode“ einen Anstieg von mindestens 2 μ g/100ml (~ 55,2nmol/l) in einer Folgemessung verstehen (S. 15). Da im Speichel allerdings nur 2% (bis 5%) des Plasmacortisols vorkommen, bewerten Wüst et al (2000a) dieses Kriterium selbst als „rather strict“ (S. 81). Problematisch im Hinblick auf dieses Kriterium ist außerdem, dass es sich hierbei um einen absoluten Wert handelt, bei dem der relative Cortisolanstieg unberücksichtigt bleibt. Dies ist insofern relevant, als dass über verschiedene Studien hinweg betrachtet, ein recht großer Range in den Morgencortisolwerten (zwischen 5 und 23nmol/l) besteht (Pruessner et al., 1997; Garde et al., 2003; Clow et al., 2004). Ein absoluter Anstiegswert als CAR-Kriterium fällt daher je nach Studie (und dem dort gefundenen basalen Werte-Range) unterschiedlich stark ins Gewicht. In Studien mit einem vergleichsweise niedri-

gen durchschnittlichen Baselinecortisol (erster Messwert direkt nach Erwachen) wäre ein minimaler Anstieg von 2,5nmol/l ein wesentlich schärferes Kriterium als in Studien mit einem vergleichsweise höheren durchschnittlichen Baselinelevel.

Hinsichtlich eines (*Wieder-*)*Absinkens* des Cortisollevels im weiteren Verlauf gibt es unterschiedliche Erkenntnisse aus früheren Studien: So nimmt das Cortisollevel 30min nach Erwachen Pruessner et al. (1997) zufolge langsam wieder ab und nähert sich innerhalb der nächsten 30min (d. h. etwa 60min nach Erwachen) wieder dem Baselinelevel an. Demgegenüber fanden Wüst et al (2000) 60min nach dem Erwachen noch einen Anstieg von 34% gegenüber dem ersten Wert.

7.7.2 Aufbereitung der Speichelcortisol-daten in der vorliegenden Untersuchung

In Anbetracht der in der Literatur empfohlenen Kriterien zur Speichelcortisol-datenaufbereitung wurde für die untersuchte Patienten- und Kontrollstichprobe eine Compliance- und Ausreißer-Analyse sowie eine Reliabilitätsprüfung durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

7.7.2.1 Speichelcortisol-datenaufbereitung – Compliance-Analyse

Die Compliance-Analyse diente dazu, Daten von Personen, die sich in Anlehnung an die in Kapitel 7.7.1 beschriebenen Kriterien nicht instruktionsgemäß verhalten hatten, aus der weiteren Analyse auszuschließen. Dazu wurde für den Messwert unmittelbar nach dem Erwachen eine Toleranz von 10min gewährt. Des Weiteren wurde dem zweiten Messwert eine Toleranz von 7min (nach vorne und hinten) und dem dritten eine Toleranz von 10min nach vorne und 60min nach hinten eingeräumt. Daten von Personen, die sich an beiden Messtagen bei einer der jeweils drei Proben gemäß dieser Zeitkriterien als noncompliant erwiesen, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. War hingegen die Probenabnahme zumindest an einem Tag instruktionsgemäß erfolgt, wurden die Werte dieses Morgenprofils verwendet. Dies ist verglichen mit Kudielka et al. (2003), die Probanden bereits ausschließen, sobald die Zeitabstände an einem Tag nicht korrekt eingehalten wurden, ein weniger strengeres Vorgehen. Es rechtfertigt sich jedoch dadurch, dass zwischen den Erhebungszeitpunkten beider Messtage ausrei-

chend hohe Retest-Reliabilitäten (Kap. 7.7.2.2) bestanden und demnach weitgehend bedenkenlos auf die Werte des instruktionsgemäß erhobenen Morgenprofils ausgewichen werden konnte. Die Anwendung dieser Kriterien führte zum Ausschluss von insgesamt drei Patienten und zwei Kontrollprobanden.

Darüber hinaus sollten diejenigen Personen aus der Analyse entfernt werden, die an beiden Tagen die Proben später als ab 10 Uhr morgens abgenommen hatten, zumal zumindest ab dem späten Vormittag mit einer abgeschwächten HHNA-Aktivität zu rechnen ist (Wüst et al., 2000a). Dies traf in der vorliegenden Stichprobe weder auf Patienten noch auf Probanden zu. Über die bisher ausgeschlossenen Personen hinaus, gab es nur einen Patienten, der am ersten Tag erst um 10:55 Uhr aufgewacht war. Hier wurden die Messwerte des zweiten Tages herangezogen. Wie auch in den Studien von Kudielka et al. (2003) und Broderick et al. (2004) wurden zudem diejenigen Personen (zwei Kontrollprobanden) ausgeschlossen, bei denen zumindest eine der sechs Proben leer war, sprich keinen Speichel enthielt. Schließlich wurden diejenigen Personen aus der Analyse entfernt, die an beiden Erhebungstagen zwischen den Proben geraucht hatten. Dies traf jedoch nur auf einige der bereits aufgrund anderer Kriterien ausgeschlossenen Personen zu. Bei Personen, die nur an einem Tag zwischen der Probenentnahme geraucht hatten (drei Patienten, ein Kontrollprobanden), wurden die Werte des anderen Tages verwendet.

Das Resultat der Compliance-Analyse war eine Stichprobe aus 46 (von ursprünglich 49) Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und 47 (von ursprünglich 51) gesunden Kontrollpersonen.

7.7.2.2 Speichelcortisol datenaufbereitung – Ausreißer-Analyse

Nach Ausschluss noncomplianter Personen wurde in Anlehnung an Broderick et al. (2004) überprüft, ob einzelne Messwerte um mehr als vier Standardabweichungen vom Mittelwert aus den entsprechenden Messwerten beider Tage abweichen ($\text{Messwert} > M + 4\sigma$ bzw. $\text{Messwert} < M - 4\sigma$). Dies wurde allerdings nicht ausgehend vom Mittelwert für die Gesamtstichprobe, sondern mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung für die beiden Teilstichproben (vgl. Tab. 14) überprüft. Durch diesen Vorgehen sollten etwaige Mittelwertunterschiede im morgendlichen Speichelcortisol zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und ge-

sunden Personen – wie sie zum Teil von Studien nahegelegt werden (vgl. Kap. 4.1.1.2) – bei der Datenkontrolle berücksichtigt werden. Um bei der Bestimmung der Mittelwerte für die sechs Messzeitpunkte bei den verbleibenden Personen (46 Patienten, 47 Kontrollprobanden) jeweils nur die Messwerte heranzuziehen, die instruktionsgemäß erhoben worden waren, wurden zuvor für beide Stichproben jeweils zwei „Compliant-Filter“ (einer für Tag 1 und einer für Tag 2) erstellt, zumal aus beiden Stichproben auch Personen in die Analyse gingen, die sich an einem Tag (z. B. in Bezug auf die Zeitabstände zwischen den Proben oder den Nikotinkonsum) nicht instruktionsgemäß verhalten hatten (vgl. Kap. 7.7.2.1). Auf Basis dieser „Tagesfilter“ gingen für 41 Patienten die drei Messwerte von Tag 1 und für 42 Patienten die drei Messwerte von Tag 2 in die Mittelwertberechnung ein; für Kontrollpersonen waren es für 44 Probanden die drei Messwerte von Tag 1 und für 45 Probanden die drei Messwerte von Tag 2. Tabelle 14 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen der sechs Messwerte für die Patienten- und Kontrollstichprobe wieder.

Tabelle 14. Mittelwert (M), Standardabweichungen (SD) sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) der sechs Speichelcortisolmesswerte

	Patienten	Kontrollprobanden
Messwert Tag 1, Probe 1	6,83 +- 4,62 Min = 0,73, Max = 19,70	6,59 +- 3,54 Min = 0,61, Max = 14,83
Messwert Tag 1, Probe 2	11,13 +- 5,47 Min = 3,22, Max = 25,77	11,74 +- 4,71 Min = 1,31, Max = 22,27
Messwert Tag 1, Probe 3	9,73 +- 4,44 Min = 3,51, Max = 19,37	11,25 +- 5,65 Min = 2,25, Max = 27,98
Messwert Tag 2, Probe 1	6,60 +- 3,51 Min = 1,33, Max = 16,48	6,55 +- 3,28 Min = 0,68, Max = 16,02
Messwert Tag 2, Probe 2	9,51 +- 4,75 Min = 1,29, Max = 20,61	10,41 +- 5,31 Min = 0,65, Max = 25,67
Messwert Tag 2, Probe 3	M = 8,60 +- 4,71 Min = 0,97, Max = 27,01	9,71 +- 4,74 Min = 0,95, Max = 25,15

Die Ausreißer-Analyse anhand dieser sechs Mittelwerte ergab weder für die Patienten- noch für die Kontrollstichprobe Einzelmesswerte, die um mehr als 4 Standardabweichungen vom jeweiligen Mittelwert abwichen. Somit erübrigte es sich nach Anwendung dieses Kriteriums, für beide Stichproben erneut Mittelwerte über die sechs Messzeitpunkte zu bestimmen.

7.7.2.3 Speichelcortisol datenaufbereitung – Reliabilitätsprüfung

Im Rahmen einer Reliabilitätsprüfung der drei Messzeitpunkte wurden anschließend Korrelationen zwischen den entsprechenden Messzeitpunkten (0min, 30min, 60min) für beide Stichproben und die Gesamtstichprobe berechnet (vgl. Tab. 15).

Tabelle 15. Reliabilitäten der drei Messwerte von Tag 1 und Tag 2

	Patienten (N=46)	Kontrollprobanden (N=47)	Gesamtstichprobe (N=93)
Messwert 1 Tag 1 *	$r = .678^*$	$r = .550^{**}$	$r = .623^{**}$
Messwert 1 Tag 2	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Messwert 2 Tag 1 *	$r = .749^{**}$	$r = .617^{**}$	$r = .686^{**}$
Messwert 2 Tag 2	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Messwert 3 Tag 1 *	$r = .682^{**}$	$r = .727^{**}$	$r = .709^{**}$
Messwert 3 Tag 2	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Danach wurden für jede Stichprobe und für die Gesamtstichprobe für beide Tage AUC_G , AUC_1 und $MnInc$ berechnet sowie ebenfalls die jeweiligen Reliabilitäten über beide Tage bestimmt (vgl. Tab. 16).

Tabelle 16. AUC_G , AUC_1 und $MnInc$ von Tag 1 und Tag 2 sowie ihre Reliabilitäten

	AUC_G		AUC_1		$MnInc$	
	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
Patienten	18,63 +- 8,63	17,73 +- 8,43	10,89 +- 7,78	9,58 +- 8,52	3,45 +- 4,23	2,37 +- 3,77
	$r = .828^{**}$ $p < 0.001$		$r = .659^{**}$ $p < 0.001$		$r = .303^*$ $p = 0.035$	
Kontrollprobanden	20,50 +- 7,53	18,83 +- 8,00	13,00 +- 9,00	10,83 +- 10,89	4,74 +- 5,09	3,48 +- 4,38
	$r = .724^{**}$ $p < 0.001$		$r = .705^{**}$ $p < 0.001$		$r = .707^{**}$ $p < 0.001$	
Gesamtstichprobe	19,58 +- 8,10	18,29 +- 8,19	11,96 +- 8,44	10,21 +- 9,75	4,10 +- 4,71	2,93 +- 4,11
	$r = .781^{**}$ $p < 0.001$		$r = .687^{**}$ $p < 0.001$		$r = .560^{**}$ $p < 0.001$	

Anmerkungen. M und SD der drei Cortisolparameter.

Für alle drei Messzeitpunkte sowie für die drei daraus ermittelten Cortisolparameter (AUC_G , AUC_1 , MnInc) wurden – bisherigen Befunden entsprechend – ausreichende Retest-Reliabilitäten gefunden (vgl. Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000a; Edwards et al., 2001a; Clow et al., 2004). Lediglich die Retest-Reliabilität für den MnInc lag mit $r = .30$ in der Patientenchprobe etwas unter der von Wüst et al. (2000a) berichteten Retest-Reliabilität von $r = .47$. Aufgrund der ausreichend hohen Korrelation der drei Messzeitpunkte beider Erhebungstage konnten für beide Teilstichproben und die Gesamtstichprobe Mittelwerte für die jeweils entsprechenden Messzeitpunkte beider Tage gebildet werden: Die Cortisolwerte in der Patientenchprobe lagen zwischen 0,78nmol/l und 26,19nmol/l, die in der Kontrollstichprobe nahmen Werte zwischen 0,65nmol/l und 24,19nmol/l an (vgl. Tab. 17).

Tabelle 17. Über die beiden Erhebungstage gemittelte Cortisolmesswerte

	Patienten (N=46)	Kontrollprobanden (N=47)	Gesamtstichprobe (N=93)
Messwert 1	6,77 +- 3,81	6,66 +- 3,16	6,71 +- 3,48
Messwert 2	10,43 +- 5,02	11,14 +- 4,59	10,79 +- 4,80
Messwert 3	9,01 +- 4,14	10,42 +- 4,71	9,72 +- 4,47

Anmerkungen. M und SD der drei gemittelten Cortisolmesswerte.

Basierend auf diesen drei Mittelwerten wurden anschließend für jede Stichprobe AUC_G , AUC_1 , MnInc und die mittlere Cortisolsekretion (Mittelwert aus den drei gemittelten Messwerten) bestimmt (vgl. Tab. 18).

Tabelle 18. AUC_G , AUC_1 , MnInc und mittlere Cortisolsekretion

	AUC_G	AUC_1	MnInc	Mittlere Cortisolsekretion
Gesamtstichprobe (N=93)	19,01 +- 7,75	10,97 +- 7,67	3,54 +- 4,07	9,08 +- 3,63
Patientenchprobe (N=46)	18,32 +- 8,02	10,00 +- 7,02	2,85 +- 3,55	8,74 +- 3,85
Kontrollstichprobe (N=47)	19,68 +- 7,30	11,94 +- 7,30	4,12 +- 8,23	9,41 +- 3,40

Anmerkungen. M und SD der Cortisolparameter.

Da sowohl die mittlere Cortisolsekretion als auch die AUC_G ein robustes Maß für die Cortisolgesamtsekretion innerhalb der ersten Stunde nach dem Erwachen darstellen und einander nahezu entsprechen (Gesamtstichprobe: $r = .995$, Patientenstichprobe: $r = .995$, Kontrollstichprobe: $r = .994$), wurde die mittlere Cortisolsekretion im weiteren Verlauf den Berechnungen nicht mehr zugrunde gelegt und stattdessen auf die AUC_G als ein etabliertes Maß für die Gesamtcortisolsekretion zurückgegriffen.

7.7.2.4 Die bereinigte Stichprobe

Vor dem Hintergrund der Datenprüfung und -aufbereitung wurde sämtlichen Analysen die bereinigte Stichprobe (N = 46 Patienten und N = 47 Kontrollprobanden) zugrunde gelegt, in der sich Patienten und Kontrollprobanden nach wie vor nicht hinsichtlich der Alters- ($t(91) = -0,635$, $p = 527$) und Geschlechtsverteilung ($\chi^2(1, N=93) = 0,006$, $p = 1.000$) sowie der Einnahme von Kontrazeptiva bei Frauen ($\chi^2(1, N=32) = 0,125$, $p = 1.000$) unterschieden, jedoch ein unterschiedliches Bildungsniveau ($\chi^2(4, N=93) = 11,229$, $p = .024$) aufwiesen. Auch die bereinigte Patientenstichprobe bestand aus signifikant mehr Raucher als die bereinigte Kontrollstichprobe ($\chi^2(1, N = 90) = 10,601$, $p = .002$) (vgl. Tab. 19).

Tabelle 19. Alter, Geschlecht, Schulabschluss und Rauchstatus in den bereinigten Stichproben

	Patienten (N=46)	Kontrollen (N=47)	Gesamtstichprobe (N=93)
Geschlecht	m = 30 w = 16 (davon 9 mit hormoneller Verhütung)	m = 31 w = 16 (davon 8 mit hormoneller Verhütung)	m = 61, w = 32
Alter	24,43 (Min = 18, Max = 38) w = 24,94, m = 24,17	25,02 (Min = 19, Max = 38) w = 25,88, m = 24,58	24,73 w = 25,41, m = 24,38
Schulabschluss¹	(F)A: 30 MR: 9 HS(Q): 1 HS(OQ): 4 KS: 2	(F)A: 43 MR: 4	(F)A: 73 MR: 13 HS(Q): 1 HS(OQ): 4 KS: 2
Rauchstatus²	Raucher: 20 Nichtraucher: 25	Raucher: 6 Nichtraucher: 39	Raucher: 26 Nichtraucher: 64

Anmerkungen. m = männlich, w = weiblich

1 (F)A = (Fach-)Abitur, MR = mittlere Reife, HS(Q) = Hauptschulabschluss mit Qualifikation, HS(OQ) = Hauptschulabschluss ohne Qualifikation, KS = (noch) kein Abschluss

2 Hier gab es insgesamt drei fehlende Werte (ein Patient, zwei Kontrollprobanden).

7.8 Statistische Analyseverfahren

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS 20.0. Zu Beginn wurden alle Variablen, die gemäß der Hypothesen in die Berechnungen einfließen anhand des Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstests auf Normalverteilung getestet. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde durch logarithmische Transformation versucht, eine Normalverteilung herbeizuführen. Gelingt dies nicht, wurde stattdessen nonparametrisch ausgewertet (Spearman-Brown-Rangkorrelation, partielle Rangkorrelation, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-H-Test). Darüber hinaus wurden alle Variablen eingangs mit Hilfe des Levene-Tests auf Varianzhomogenität überprüft. Lag eine Normalverteilung, jedoch keine Varianzhomogenität vor, wurde der Welch-Tests mit angepassten Freiheitsgraden für Mittelwertvergleiche verwendet.

Grundsätzlich wurde versucht, auf parametrische Verfahren zurückzugreifen. Es wurde nur dann auf diese Verfahren verzichtet, wenn entweder keine Normalverteilung vorlag oder darüber hinaus Voraussetzungen nicht erfüllt waren. Unter diese Voraussetzungen fallen – neben gleich großen und ausreichend großen Stichproben – homogene Fehlervarianzen sowie bei der Kovarianzanalyse zusätzlich nach dem Box-M-Test die Homogenität der Varianz-Kovarianz-Matrix. Ergaben Varianz- und Kovarianzanalysen Unterschiede in den Mittelwerten, wurden Einzelvergleiche von mehr als zwei Gruppen mithilfe von Post-hoc-Tests nach Bonferroni berechnet. An dieser Stelle sei erwähnt, dass im Ergebnisteil nur vermerkt wurde, wenn Voraussetzungen verletzt waren. Waren diese hingegen erfüllt, wurde dies nicht gesondert angegeben.

Variablen wurden für die angestrebten Analysen insbesondere dann auf ihre Eigenschaft als Störvariable untersucht, wenn sich aus der Literatur entsprechende Hinweise dafür ableiten ließen oder Plausibilitätserwägungen dies nahelegten. Da sich etwa für das Bildungsniveau (obwohl es in den Stichproben ungleich verteilt war) bei der Literaturdurchsicht keine relevanten Hinweise auf dessen Bedeutung für die interessierenden Gruppenunterschiede oder Zusammenhänge verschiedener Variablen ergaben, wurde es in der vorliegenden Arbeit als Kovariate vernachlässigt, zumal auch explorative Vorabanalysen (mit den interessierenden Variablen dieser Arbeit) keinen Anlass dazu gaben, das Bildungsniveau als konfundierende Variable bei der Auswertung zu berücksichtigen. Hingegen waren Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und Kontrollprobanden zwar im Vorfeld hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht worden, so dass störende Einflüsse dieser demographischen Variablen auf die ver-

schiedenen Stressaspekte bei Gruppenvergleichen als weitgehend kontrolliert angenommen werden können. Da diese jedoch in der Literatur für die Cortisolsekretion als potentiell bedeutsam diskutiert werden, wurde zunächst jeweils ihr Zusammenhang mit den vier Cortisolparametern überprüft. Bei einer signifikanten Assoziation wurde anschließend (bzgl. der Hypothesen zu Zusammenhängen verschiedener Variablen) untersucht, ob die Kovariate auch mit den Variablen assoziiert ist, für die eine Korrelationsanalyse mit dem Speichelcortisol bestimmt werden sollen. Um den Einfluss des Rauchstatus aufzudecken, der systematisch mit der Gruppenzugehörigkeit variierte und Studien zufolge ebenfalls die Cortisolsekretion zu beeinflussen scheint (vgl. Kap. 2.3.2.4), wurden vor den einzelnen Berechnungen innerhalb der interessierenden Stichprobe Korrelationsanalysen zwischen dem Rauchstatus und den Cortisolparametern durchgeführt. Im Falle signifikanter Assoziationen wurden für Gruppenvergleiche hinsichtlich der Cortisolsekretion Varianzanalysen mit dem Rauchstatus als einem weiteren Faktor (unabhängige Variable) durchgeführt, zumal Kovarianzanalysen aufgrund des Nominalskalenniveaus der Kovariate „Rauchstatus“ nicht zulässig waren.

Für Hypothesen zu Zusammenhängen zwischen der Cortisolsekretion und weiteren Variablen wurde im Vorfeld für jede Stichprobe (Patienten- und Kontrollstichprobe) anhand von Korrelationsanalysen überprüft, ob neben dem Rauchstatus auch die anderen in der Literatur berichteten Kovariaten der Cortisolsekretion (vgl. Kap. 2.3.2.4) mit den vier interessierenden Cortisolparametern (Baselinecortisol, AUC_G, AUC₁, MnInc) der vorliegenden Arbeit assoziiert sind. Ausgehend von den hierbei gefunden signifikanten Korrelationen, wurde weiterhin ermittelt, ob innerhalb der jeweiligen Stichprobe ein Zusammenhang zwischen einem Cortisolparameter und einer anderen Variable möglicherweise durch diese Kovariaten maßgeblich beeinflusst wird. Dazu wurden im Vorfeld, wenn es sich bei der interessierenden Variable und der Kovariate um je eine intervallskalierte, normalverteilte Variable handelte, eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet. Bei einer nominalskalierten Kovariate (hier: Rauchstatus) und einer normalverteilten, intervallskalierten Variable wurde stattdessen auf die punkt-biseriale Korrelation zurückgegriffen, die in SPSS der Produkt-Moment-Korrelation entspricht. Schließlich wurde im Falle einer nominalskalierten Kovariate (z. B. Rauchstatus) und einer ordinalskalierten (z B. Risikoindex) oder nicht normalverteilten Kovariate (Subskala „Pharmakaeinnahme“ des SVF120 und Subskala „sexueller Missbrauch“ des CTQ, jeweils in der Gesamtstichprobe) der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, um die Bedeutung der Kovariate zu bestimmen. War die Korrelation bzw. der U-Test signifikant (und damit die Kova-

riate von Bedeutung) wurden Partialkorrelationen bzw. – wenn keine parametrische Analyse möglich war – partielle Rangkorrelationen per Hand nach Bortz (2008, S. 283) zwischen dem Cortisolparameter und der Variablen bestimmt.

Ähnlich wurden für Gruppenvergleiche, bei denen sich im Vorfeld eine Korrelation zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variable auf der einen und einer intervallskalierten Drittvariable (z. B. Alter) auf der anderen Seite zeigte, Kovarianzanalysen durchgeführt, sofern die weiteren Voraussetzungen dafür erfüllt waren. Konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kovariate und der zu untersuchenden Variable gefunden werden, wurde die Kovariate in Anlehnung an Bortz (1993) nicht weiter in der Analyse berücksichtigt und stattdessen etwa auf „einfache“ Mittelwertvergleiche zurückgegriffen.

Sofern keine Normalverteilung vorlag, wurden Gruppenvergleiche nonparametrisch mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder des Kruskal-Wallis-H-Tests durchgeführt. Bei normalverteilten, intervallskalierten Daten wurden lineare Zusammenhänge zwischen Variablen über Pearsons Produkt-Moment-Korrelation betrachtet, bei fehlender Normalverteilung oder nicht-intervallskalierten Variablen wurde stattdessen die Spearman-Brown-Rangkorrelation herangezogen. Häufigkeitsvergleiche wurden mithilfe des χ^2 -Tests durchgeführt.

Für Fragestellungen, die sich auf Zusammenhänge zwischen abhängigen Variablen und Psychoserisiko beziehen, wurden der Risikoscore und der ordinalskalierte Risikoindex mithilfe der Ruhmann-Formel (s. Kap. 3.8) bestimmt.

Jeglichen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ (zweiseitig) zugrunde gelegt und Trends bis zu einem α -Niveau von $p \leq 0.1$ angegeben. Sofern die Analysen zur Power (Teststärke) und zur Effektstärke nicht von SPSS ausgegeben wurden, wurden sie per Hand oder anhand von G-Power (Erdfelder et al., 1996) ermittelt. Effektstärken für nonparametrische Analysen wurden mithilfe der Formeln $\sqrt{(\chi^2/N)}$ bzw. Z/\sqrt{N} bestimmt. Bei Varianzanalysen wurden das partielle η^2 , die Effektstärke und die Power mithilfe der SPSS-Ausgaben in G-Power berechnet. Die Stärke eines Effekts wurde anhand der Konventionen von Cohen (1988) beurteilt.

Es sei darauf hingewiesen, dass im Ergebnisteil (Kap. 8) nur diejenigen Tabellen mit den Ergebnissen der Berechnungen im Textverlauf dargestellt werden, die einem besseren Textverständnis dienlich sind. Hingegen werden insbesondere größere Ergebnistabellen in den Anhang ausgelagert und in Kapitel 8 mit einem Verweis auf den Anhang inhaltlich (im Text oder in einer Übersichtstabelle) zusammengefasst.

8. Ergebnisse

In Kapitel 8 werden die Ergebnisse der Kovariatenprüfung (Kap. 8.1), der Gruppenvergleiche bezüglich der vier untersuchten Stressaspekte (Kap. 8.2) sowie der Zusammenhangsanalysen zu einem hinsichtlich etwaiger wechselseitiger Assoziationen der Stressaspekte sowohl bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko als auch bei gesunden Personen (Kap. 8.3) und zum anderen hinsichtlich potentieller Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychopathologie in der Prodromalphase einer Psychose (Kap. 8.4) dargelegt.

8.1 Kovariaten der Cortisolsekretion

In einem ersten Analyseschritt wurde in Anlehnung an die Studie von Vreeburg und Mitarbeitern (2009) überprüft, inwieweit in den Berechnungen zur Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Arbeit Kovariaten Berücksichtigung finden sollten. In Anbetracht der Stichprobenbeschaffenheit, der Instruktion und des vorliegenden Datenmaterials galt es daher den Einfluss des Geschlechts, von Kontrazeptiva, des Alters, der Schlafdauer, des Rauchstatus, der Jahreszeit und der Depressivität (Depressivität nur für Patienten) auf die vier Cortisolparameter (Baselinecortisol, AUC_G , AUC_1 und $MnInc$) abzuschätzen, um diese Variablen ggf. in den weiteren Analysen zu berücksichtigen.

Vorab sei daran erinnert, dass sich die Patienten- und die Kontrollstichprobe nicht hinsichtlich Geschlecht, Alter, Einnahme von Kontrazeptiva bei Frauen (vgl. Kap. 7.7.2.3) unterscheiden. Auch gab es keine Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Schlafdauer ($t(87) = 0,562$, $p = 576$) und die Jahreszeit (Sommer: April bis September vs. Winter: Oktober bis März), in der die Speichelproben abgenommen wurden ($\chi^2(1, N=93) = 2,423$, $p = 0.120$).

Vor dem Hintergrund der Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme sowie der detaillierten Instruktion zur Erhebung der Speichelproben konnte auf die Überprüfung des Einflusses potentiell relevanter körperlicher Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen) sowie des Aufwachzeitpunkts auf die Cortisolsekretion verzichtet werden.

In der Gesamtstichprobe zeigten sich signifikante negative Korrelationen zwischen dem Rauchstatus und der AUC_G ($r = -.248$, $p = 0.018$), der AUC_1 ($r = -.277$, $p = 0.008$) und dem

MnInc ($r = -.227$, $p = 0.031$). Zudem ging ein höheres Baselinecortisol mit einer längeren Schlafdauer ($r = .236$, $p = 0.026$) einher. Auch war die Einnahme von Kontrazeptiva bei Frauen mit einer geringen AUC_1 ($r = -.386$, $p = 0.029$) assoziiert. Darüber hinaus korrelierte die Einnahme von Kontrazeptiva jeweils auf Trendniveau negativ mit der AUC_G ($r = -.331$, $p = 0.064$) und dem MnInc ($r = -.312$, $p = 0.82$). Das Baselinecortisol erwies sich hingegen als unabhängig von der Anwendung der hormonellen Verhütung ($r = -.017$, $p = 0.926$) (s. Tab. 20). Insgesamt legte die Kovariatenprüfung für die Gesamtstichprobe eine Berücksichtigung des Rauchstatus (bei Berechnungen mit AUC_G , AUC_1 und MnInc) und der Schlafdauer (bei Berechnungen mit dem Baselinecortisol) für Analysen mit dieser Stichprobe nahe. Da keine spezifischen Fragestellungen für Frauen formuliert wurden, erübrigte es sich, die Einnahme von Kontrazeptiva (die für Gruppenvergleiche aufgrund der Gleichverteilung in beiden Stichproben ohnehin unproblematisch war) in weiteren Analysen (z. B. zu etwaigen Zusammenhängen zwischen der Cortisolsekretion und anderen Variablen) als Kovariate aufzunehmen.

Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und potentiellen Kovariaten (Gesamtstichprobe)

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC_1	MnInc
Geschlecht (N=93)	$r = -.087$ $p = 0.405$	$r = -.046$ $p = 0.658$	$r = .003$ $p = 0.979$	$r = .080$ $p = 0.449$
Kontrazeptiva (N=32)	$r = -.017$ $p = 0.926$	$r = -.331$ $p = 0.064$	$r = -.386^*$ $p = 0.029$	$r = -.312$ $p = 0.082$
Alter (N=93)	$r = .035$ $p = 0.739$	$r = .172$ $p = 0.100$	$r = .201$ $p = 0.053$	$r = .170$ $p = 0.103$
Rauchstatus (N=90)	$r = -.062$ $p = 0.656$	$r = -.248^*$ $p = 0.018$	$r = -.277^*$ $p = 0.008$	$r = -.227^*$ $p = 0.031$
Jahreszeit (N=93)	$r = .122$ $p = 0.243$	$r = .072$ $p = 0.496$	$r = -.011$ $p = 0.920$	$r = -.073$ $p = 0.484$
Schlafdauer (N=89)	$r = .236^*$ $p = 0.026$	$r = .115$ $p = 0.282$	$r = -.067$ $p = 0.530$	$r = -.138$ $p = 0.196$

Bei den Patienten fielen AUC_G ($r = .291$, $p = 0.050$), AUC_1 ($r = .345$, $p = 0.019$) und MnInc ($r = .328$, $p = 0.026$) mit steigendem Alter signifikant größer aus. Weiterhin war ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem MnInc und der Schlafdauer ($r = -.321$,

$p = 0.038$) und ein auf Trendniveau negativer Zusammenhang zwischen Schlafdauer und AUC_G ($r = -.279$, $p = 0.074$) in der Patientenstichprobe zu verzeichnen (s. Tab. 21). In weiteren Analysen galt es daher, zu überprüfen, ob die Schlafdauer und das Alter innerhalb der Patientenstichprobe ebenfalls mit Variablen korrelieren, deren Zusammenhang mit der Cortisolsekretion bestimmt werden soll.

Tabelle 21. Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und potentiellen Kovariaten (Patientenstichprobe, $N = 46$)

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC_1	MnInc
Geschlecht	$r = -.148$ $p = 0.325$	$r = -.178$ $p = 0.238$	$r = -.119$ $p = 0.432$	$r = -.029$ $p = 0.848$
Kontrazeptiva (N=16)	$r = .152$ $p = 0.574$	$r = .075$ $p = 0.782$	$r = -.112$ $p = 0.679$	$r = -.090$ $p = 0.740$
Alter	$r = .089$ $p = 0.556$	$r = .291^*$ $p = 0.050$	$r = .345^*$ $p = 0.019$	$r = .328^*$ $p = 0.026$
Rauchstatus	$r = -.075$ $p = 0.626$	$r = -.201$ $p = 0.186$	$r = -.236$ $p = 0.119$	$r = -.172$ $p = 0.259$
Jahreszeit	$r = -.067$ $p = 0.656$	$r = .092$ $p = 0.544$	$r = .071$ $p = 0.641$	$r = .032$ $p = 0.833$
Schlafdauer	$r = .162$ $p = 0.313$	$r = -.057$ $p = 0.722$	$r = -.279$ $p = 0.074$	$r = -.321^*$ $p = 0.038$
Depressivität	$r = .180$ $p = 0.231$	$r = .068$ $p = 0.653$	$r = -.087$ $p = 0.567$	$r = -.191$ $p = 0.204$

In der Kontrollstichprobe ging eine längere Schlafdauer mit höheren Werten im Baselinecortisol ($r = .329$, $p = 0.024$) und der AUC_G ($r = .320$, $p = 0.028$) einher. Für Fragestellungen zum Cortisol (Baselinecortisol und AUC_G) wurde daher im Vorfeld untersucht, ob weitere in die Berechnungen einfließende Variablen ebenfalls mit der Schlafdauer innerhalb der Kontrollprobanden assoziiert sind. Zudem korrelierten die AUC_G ($r = -.654$, $p = 0.006$) und die AUC_1 ($r = -.575$, $p = 0.020$) jeweils signifikant negativ mit der Einnahme von Kontrazeptiva (s. Tab. 22).

Tabelle 22. Zusammenhänge zwischen Cortisolparametern und potentiellen Kovariaten (Kontrollstichprobe, N = 47)

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
Geschlecht	r = -.016 p = 0.913	r = .099 p = 0.506	r = .107 p = 0.475	r = .168 p = 0.258
Kontrazeptiva (N=16)	r = -.166 p = 0.539	r = -.654** p = 0.006	r = -.575* p = 0.020	r = -.470 p = 0.066
Alter	r = -.037 p = 0.803	r = .006 p = 0.969	r = .051 p = 0.733	r = .017 p = 0.908
Rauchstatus	r = -.081 p = 0.597	r = -.285 p = 0.058	r = -.274 p = 0.069	r = -.219 p = 0.149
Jahreszeit	r = .185 p = 0.212	r = .082 p = 0.582	r = -.040 p = 0.790	r = -.116 p = 0.438
Schlafdauer	r = .329* p = 0.024	r = .320* p = 0.028	r = .121 p = 0.419	r = .010 p = 0.945

Wie den Tabellen 21, 22 und 23 zu entnehmen ist, sind je nach Stichprobe verschiedene Kovariaten bei der weiteren Analyse zu beachten. Bei Gruppenvergleichen hinsichtlich der Cortisolparameter (AUC_G, AUC₁ und MnInc) wurde der Rauchstatus als Drittvariable herangezogen, um so einen möglicherweise verfälschenden Einfluss aufdecken und ggf. diskutieren zu können. Da die vier Cortisolparameter in der vorliegenden Arbeit nicht mit dem Geschlecht, der Jahreszeit und Depressivität korrelierten und demnach keine Assoziation zwischen abhängiger Variable und potentieller Kovariate bestand, konnten diese drei als Kovariaten bei Gruppenvergleichen zum Speichelcortisol unberücksichtigt bleiben (vgl. Bortz, 1993).

Aufgrund der Gleichverteilung in beiden Stichproben (mitunter aufgrund des Matchings und der detaillierten Instruktion zur Erhebung der Speichelproben) flossen das Alter, die Einnahme von Kontrazeptiva, die Jahreszeit und die Schlafdauer ebenfalls nicht bei Gruppenvergleichen als Kovariaten ein.

Innerhalb der Patientenstichprobe waren das Alter mit AUC_G, AUC₁ und MnInc und die Schlafdauer mit dem MnInc assoziiert. Bei Fragestellungen mit diesen Cortisolvariablen wurde daher im Vorfeld überprüft, ob das Alter bzw. die Schlafdauer als Kovariaten zu berücksichtigen sind.

Analog wurde mit dem Rauchstatus, der mit AUC_G und AUC_1 assoziiert war sowie mit der Schlafdauer, die mit dem Baselinecortisol und der AUC_G korrelierte, innerhalb der Kontrollstichprobe verfahren.

8.2 Kontrollgruppenvergleiche

8.2.1 Die Cortisolaufwachreaktion (CAR)

Ausgehend von den drei gemittelten Messwerten wurde zunächst für jede Person der Anstieg vom ersten zum zweiten sowie vom ersten zum dritten Messwert berechnet (s. Tab. 23). In der vorliegenden Studie ergab sich für die Patientenstichprobe ein durchschnittlicher Anstieg von 98,65% von 0min zu 30min sowie ein Anstieg von 87,68% von 0min zu 60min. Für die Kontrollstichprobe wurden ein durchschnittlicher Anstieg von 91,37% in den ersten 30min und ein durchschnittlicher Anstieg von 93,67% innerhalb der ersten 60min gefunden. Ein Gruppenvergleich hinsichtlich des Cortisolanstiegs ergab weder für die ersten 30 Minuten noch für die ersten 60 Minuten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Der Cortisolspiegel nach 60min war somit in beiden Stichproben insgesamt noch sehr hoch und lag bei den gesunden Kontrollpersonen sogar über dem Anstieg nach 30min.

A priori Analysen ergaben, dass für eine Power von 80 eine Effektstärke von mindestens $d = 0,59$ erforderlich gewesen wäre. Die Effektstärken lagen jedoch allesamt darunter.

Tabelle 23. Prozentuale Cortisolanstiege innerhalb von 30min bzw. 60min nach dem Erwachen

	Patienten	Kontrollprobanden	t(df), p-Wert Effektstärke (d)
Cortisolanstieg innerhalb von 30min	98,65 +- 213,53 (Min = -81,93, Max = 1444,87)	91,37 +- 94,60 (Min = -44,16, Max = 376,75)	t(91) = 0,213 p = 0.832, d = 0,04
Cortisolanstieg innerhalb von 60min	87,68 +- 242,96 (Min = -52,57, Max = 1600,00)	93,67 +- 127,18 (Min = -48,66, Max = 500,00)	t(91) = -0,149 p = 0.882, d = 0,03

Anmerkungen. M, SD und Min/Max der prozentualen Anstiege.

Weiterhin wurde überprüft, wie häufig innerhalb der beiden Stichproben das aus vorherigen Studien herangezogene Anstiegskriterium von mindestens 50% erfüllt war. In der Patientienstichprobe wiesen 63% der Patienten und in der Kontrollstichprobe 53,2% der Kontrollprobanden einen 50%-igen Anstieg innerhalb von 30min nach dem Erwachen auf. Somit gab es auch hinsichtlich der Häufigkeit des Vorliegens einer CAR keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden ($\chi^2(1, N=93) = 0,972, p = 0.403$). Da in beiden Stichproben ein hoher Prozentsatz der Studienteilnehmer keinen Anstieg von mindestens 50% aufwies, wurde weiterhin für die einzelnen gemittelten Messwerte untersucht, wie häufig der Messwert 30min nach dem Erwachen (erwartungsgemäß) höher war als der Messwert unmittelbar nach dem Erwachen. In der Patientienstichprobe (N = 46) traf dies auf 89,1 % und in der Kontrollstichprobe (N = 47) auf 91,5 % der Studienteilnehmer zu. Es gab somit auch hier keine Gruppenunterschiede ($\chi^2(1, N=93) = 0,148, p = 0.740$).

Da sich in der vorliegenden Arbeit für Patienten und Kontrollprobanden ein nicht nur ähnlicher, sondern zudem auch ein jeweils nach wie vor hoher durchschnittlicher Anstiegswert vom ersten zum dritten gemittelten Messwert zeigte (s. Tab. 23), wurde zudem überprüft, wie häufig innerhalb der jeweiligen Stichprobe ein Abfall der Cortisolsekretion nach 60min festzustellen ist. Dazu wurden der Messwert nach 30min und der nach 60min miteinander verglichen. In der Patientienstichprobe (N = 46) war der dritte gemittelte Wert (nach 60min) in 67,4% der Fälle kleiner als zweite gemittelte Wert (nach 30min). In der Kontrollstichprobe (N = 47) traf dies hingegen nur auf 57,4% der Teilnehmer zu. Auch hier waren keine Gruppenunterschiede zu verzeichnen ($\chi^2(1, N=93) = 0,980, p = 0.394$).

Im Hinblick auf das von Wüst et al. (2000a) vorgeschlagene Kriterium für das Vorliegen einer CAR (ein Mindestanstieg von 2,5nmol/l vom ersten zum zweiten Messwert) lag bei insgesamt 58,7% der Patienten und bei 61,7% der Kontrollprobanden eine CAR vor. Es gab somit auch diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden ($\chi^2(1, N=93) = 0,088, p = 0.834$).

8.2.2 Cortisolsekretion (0min/Baselinecortisol, 30min und 60min nach Erwachen sowie AUC_G , AUC_1 und $MnInc$)

Ein Gruppenvergleich hinsichtlich der drei gemittelten Messwerte (Baselinecortisol, Cortisolsekretion 30min und 60min nach Erwachen) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden (s. Abb. 7 und Tab. 24).

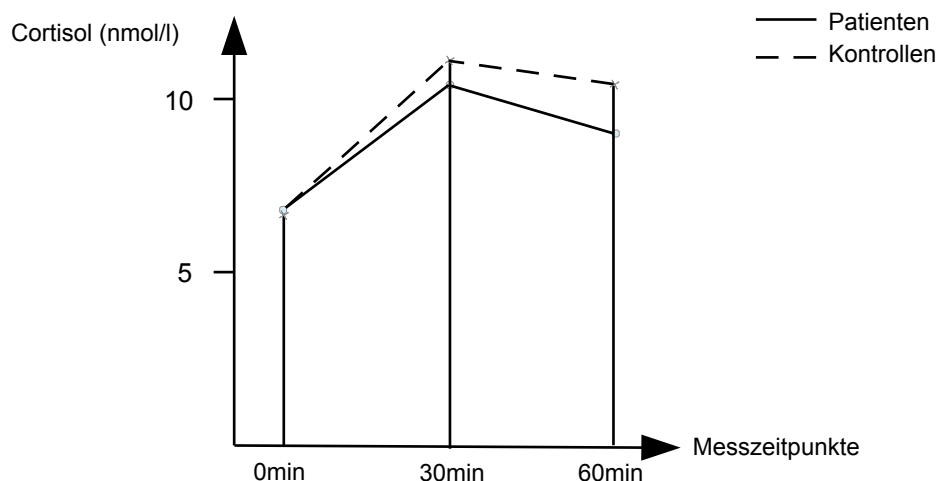


Abbildung 7. Mittlere Cortisolwerte der drei Messzeitpunkte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und Kontrollprobanden.

Bei dem Stichprobenumfang von $N = 93$ ($N_1 = 46$ und $N_2 = 47$) war eine Effektstärke von mindestens $d = 0,52$ erforderlich um eine Teststärke von 80% zu erzielen. Die tatsächlichen Effektstärken lagen allesamt weit darunter (s. Tab. 24).

Tabelle 24. Kontrollgruppenunterschiede in den über beide Erhebungstage gemittelten Messwerten

	Patienten (N=46)	Kontrollprobanden (N=47)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
Messwert 1	6,77 +- 3,81	6,66 +- 3,16	T(91) = 0,157, p = 0.875, d = 0,03
Messwert 2	10,43 +- 5,02	11,14 +- 4,59	T(91) = -0,711, p = 0.479, d = 0,15
Messwert 3	9,01 +- 4,14	10,42 +- 4,71	T(91) = -1,536, p = 0.128, d = 0,32

Anmerkungen. M und SD der drei Messwerte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Kontrollpersonen.

Für einen Gruppenvergleich hinsichtlich der drei aus den gemittelten Messwerten berechneten Cortisolparameter (AUC_G , AUC_1 und $MnInc$) war gemäß der Kovariatenprüfung der Rauchstatus als Drittvariable zu beachten (s. Kap. 8.1, Tab. 20). Da eine Kovarianzanalyse allerdings nur mit intervallskalierten Kovariaten durchzuführen ist, wurde stattdessen auf eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit „Gruppe“ und „Rauchstatus“ als je einem festen Faktor zurückgegriffen, um dadurch den potentiellen Einfluss des Rauchstatus auf die abhängige Variable abzuschätzen. In Bezug auf die drei Cortisolparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden (s. Tab. 25). Allerdings konnten für AUC_G ($F(1,86) = 5,311$, $p = 0.024$) und AUC_1 ($F(1,86) = 6,179$, $p = 0.015$) jeweils ein signifikanter Effekt des Rauchstatus nachgewiesen werden, dem zufolge AUC_G und AUC_1 bei Nichtrauchern größer waren.

Die Wahrscheinlichkeit (= Teststärke), bei der Varianzanalyse mit einem $N = 90$ (45 Patienten und 45 Kontrollprobanden) einen mittleren Effekt (von $f = 0,25$) zu finden, betrug lediglich 65%. Für eine Power von 80% hätte stattdessen mindestens eine Effektstärke von 0,30 erzielt müssen. Tatsächlich lagen die Effektstärken stets darunter. (s. Tab. 25).

Tabelle 25. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich AUC_G , AUC_1 und $MnInc$

	Patienten	Kontrollprobanden	F(df, df_{err}), p-Wert, partielles Eta², Effektstärke (f)
AUC_G^*	18,08 +- 8,13	19,53 +- 7,25	$F(1, 86) = 0,082$, $p = 0.775$, $Eta^2 = 0.00$, $f = 0,03$
AUC_1	9,83 +- 7,01	12,11 +- 8,36	$F(1, 86) = 0,000$, $p = .991$, $Eta^2 = 0.00$, $f = 0,00$
$MnInc$	2,91 +- 3,58	4,24 +- 4,55	$F(1, 86) = 0,101$, $p = .725$, $Eta^2 = 0.00$, $f = 0,03$

Anmerkungen. M und SD der Cortisolparameter, Varianzanalyse mit Rauchstatus als zweitem Faktor neben Gruppe.

8.2.3 Subjektive Alltagsstressbelastung

Hinsichtlich der Belastung durch alltägliche Ereignisse wurde untersucht, ob Patienten häufiger als gesunde Kontrollprobanden belastenden Alltagssituationen ausgesetzt sind oder ob sie sich lediglich durch die subjektiv erlebte Belastung durch derartige Ereignisse von gesunden Probanden unterscheiden. Die t-Tests für unabhängige Stichproben ergaben, dass Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden nicht signifikant häufiger belastenden Alltagsereignissen ausgesetzt sind, sich jedoch dadurch belasteter fühlen als gesunde Personen (s. Tab. 26).

Die Effektstärke ($d = 1,17$) und Power (von 100%) waren für den Gruppenunterschied in der Alltagsstressbelastung hoch. Für die Ereignishäufigkeit war die Effektstärke mit $d = 0,30$ gering und erzielte lediglich eine Power von 26%. Allerdings hätte bei einer Stichprobengröße von $N = 93$ ohnehin erst eine Effektstärke von $d = 0,64$ eine Power von 80% erzielt.

Tabelle 26. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich Häufigkeit von Alltagsstressoren sowie der subjektiven Belastung durch Alltagsstress

	Patienten (N=34)	Kontroll- probanden (N=47)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
Häufigkeit von Alltagsstressoren	15,47 +- 6,68	13,62 +- 5,40	t(79) = 1,394, p = 0.167, d = 0,30
subjektive Alltagsstressbelastung	3,15 +- 0,96	2,13 +- 0,77	t(79) = 5,308, p < 0.001, d = 1,17

Anmerkungen. M und SD der Häufigkeit subjektiv belastender Alltagsstressoren (über die drei Erhebungstage gemittelt) sowie M und SD der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren (über die drei Erhebungstage gemittelt).

8.2.4 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

Des Weiteren wurde untersucht, ob Patienten signifikant häufiger frühen Traumata ausgesetzt waren, als die gesunde Vergleichsgruppe. Im Vorfeld wurde dazu zunächst festgelegt, ab welcher Traumaprägung von einer Traumatisierung in der Kindheit auszugehen ist. Als Kriterien wurden diesbezüglich die jeweiligen Cut-off-Angaben von Bernstein und Mitarbeitern einer „leichten bis moderaten Traumaprägung“ herangezogen: Dies sind für „emotionalen Missbrauch“ ein Score von ≥ 9 , für „körperliche Misshandlung“ ein Score von ≥ 8 , für „sexuellen Missbrauch“ ein Score von ≥ 6 , für „emotionale Vernachlässigung“ ein Score von ≥ 10 und für „körperliche Vernachlässigung“ ein Score von ≥ 8 (vgl. Tietjen, Brandes, Peterlin, Eloff, Dafer et al., 2010). Anschließend wurde der Chi-Quadrat-Test für die Analyse von Häufigkeitsverteilungen durchgeführt (s. Tab. 27). Dieser ergab für jedes der fünf mit dem CTQ erfassten Kindheitstraumata eine signifikant größerer Häufigkeit bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Probanden.

Bei einem $N = 82$ war eine Effektstärke von mindestens 0,31 erforderlich, um eine Power von 80% zu erzielen (bzw. bei einem $N = 81$ eine Effektstärke von 0,32). Mit Ausnahme für sexuellen Missbrauch und körperliche Misshandlung lagen die Effektstärken darüber.

Tabelle 27. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Formen von Traumatisierungen

	Patienten	Kontrollprobanden	χ^2 (df, N), p-Wert, Effektstärke (V)
Trauma durch Emotionalen Missbrauch	23 (65,7%) (N=35)	7 (14,9%) (N=47)	$\chi^2(1, N=82) = 22,332, p < 0.001$ V = 0,52
Trauma durch körperliche Misshandlung	7 (20,0%) (N=35)	2 (4,3%) (N=47)	$\chi^2(1, N=82) = 5,090, p = 0.029$ V = 0,25
Trauma durch sexuellen Missbrauch	8 (22,9%) (N=35)	3 (6,4%) (N=47)	$\chi^2(1, N=82) = 4,687, p = 0.048$ V = 0,24
Trauma durch emotionale Vernachlässigung	26 (74,3%) (N=35)	11 (23,9%) (N=46)	$\chi^2(1, N=81) = 20,326, p < 0.001$ V = 0,50
Trauma durch körperliche Vernachlässigung	14 (40,0%) (N=35)	5 (10,6%) (N=47)	$\chi^2(1, N=82) = 9,715, p = 0.003$ V = 0,34
Irgendein Trauma	31 (88,6%) (N=35)	13 (28,3%) (N=46)	$\chi^2(1, N=81) = 29,137, p < 0.001,$ V = 0,60

Anmerkungen. Cramer-V aus SPSS-Ausgabe.

Auch ein Gruppenvergleich mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (aufgrund fehlender Normalverteilung) erbrachte für die CTQ-Skalensummen und das daraus gebildete Skalenmittel ein ähnliches Ergebnis: Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Kontrollprobanden der vorliegenden Stichprobe unterschieden sich hinsichtlich der Intensität jeglicher Form der Traumatisierungen.

A priori Analysen ergaben, dass die Effektgröße für den Vergleich der Patienten mit den Kontrollpersonen bei einem $N = 82$ (Patienten: $N_1 = 35$ und Kontrollprobanden: $N_2 = 47$) jeweils bei $r = 0,58$ liegen musste, um eine Power von 80% zu erreichen. Die tatsächlichen Effektstärke für die gefundenen Gruppenunterschiede lagen zwischen 0,25 und 0,57 (s. Tab. 28). Die Stichprobe war somit zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine ausreichende Power zu erzielen. Bei einer Effektgröße von $r = 0,50$ mit einer Power von 80% hätte die Stichprobe stattdessen $N = 134$ betragen müssen.

Tabelle 28. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung

	Patienten (N=35)	Kontrollproban- den (N=47)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch	56,64	30,22	U = 292,50, p < 0.001, r = - 0,56
Körperliche Misshandlung	50,69	34,65	U = 501,00, p < 0.001, r = - 0,43
Sexueller Missbrauch	45,63	38,43	U = 678,00, p = 0.022, r = - 0,25
Emotionale Vernachlässigung¹	53,61	31,40	U = 363,00, p < 0.001, r = - 0,47
Körperliche Vernachlässigung	50,37	34,89	U = 512,00, p = 0.002, r = - 0,34
Trauma (Skalenmittel)¹	56,33	29,34	U = 268,50, p < 0.001, r = - 0,57

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Stichproben hinsichtlich der verschiedenen Traumata
¹ N = 81 (35 Patienten, 46 Kontrollprobanden).

8.2.5 Habituelle Stressverarbeitung

Um zu überprüfen, ob sich Patienten und gesunde Personen in der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien unterscheiden, kamen t-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Dazu wurden für die Stressverarbeitungsstrategien zunächst zwei Skalenmittel (Skalenmittel über alle positiven und Skalenmittel über alle negativen Stressverarbeitungsstrategien: *SVF-positiv* und *SVF-negativ*) gebildet. Die anschließenden Gruppenvergleiche ergaben, dass Patienten signifikant weniger positive Stressverarbeitungsstrategien anwenden als gesunde Kontrollprobanden ($t(79) = -5,434$, $p < 0.001$). Umgekehrt nutzen gesunde Kontrollprobanden signifikant seltener negative Stressverarbeitungsstrategien als Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ($t(76) = 8,679$, $p < 0.001$) (s. Tab. 29).

Tabelle 29. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung

	Patienten (N₁)	Kontrollpro- banden (N₂)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
SVF-positiv (N ₁ =31, N ₂ =47)	9,40 +- 3,18	12,84 +-2,53	t(79) = -5,434, p < 0.001, d = 1,20
SVF-negativ (N ₁ =34, N ₂ =47)	14,78 +- 3,91	8,01 +- 2,97	t(76) = 8,679, p < 0.001, d = 1,95

Anmerkungen. M und SD der habituellen Anwendung von positiven und negativen Stressverarbeitungsstrategien.

Darüber hinaus wurden Gruppenvergleiche hinsichtlich der 20 Subskalen des SVF120 durchgeführt. Bei fehlender Varianzhomogenität nach dem Levene-Test wurde anstelle des t-Tests der Welch-Test mit angepassten Freiheitsgraden durchgeführt. Lag hingegen keine Normalverteilung vor, wurde stattdessen der Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Auch auf Ebene einzelner Copingstrategien zeigte sich, dass sich Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und Kontrollprobanden signifikant hinsichtlich der Nutzung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien unterscheiden (s. Anh. 1). So verwenden Kontrollprobanden zur Stressverarbeitung häufiger positive Strategien wie „Bagatellisierung“ (t(79) = -4,026, p < 0.001, d = 0,90), „Ablenkung“ (t(79) = -2,988, p = 0.004, d = 0,66), „Ersatzbefriedigung“ (t(80) = -2,096, p = 0.039, d = 0,50), „Selbstbestätigung“ (t(80) = -3,969, p < 0.001, d = 0,87), „Situationskontrolle“ (t(56,383) = -4,057, p < 0.001, d = 0,93), „Reaktionskontrolle“ (t(58,902) = -2,444, p = 0.018, d = 0,56) und „Selbstinstruktion“ (t(56,424) = -6,036, p < 0.001, d = 1,38). Auf Trendniveau greifen gesunde Personen zudem häufiger auf Entspannung (t(79) = -1,823, p = 0.071, d = 0,40) zurück.

Demgegenüber nutzen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger negative Strategien wie „Flucht“ (t(52,128) = 6,834, p < 0.001, d = 1,48), „soziale Abkapselung“ (t(80) = 8,368, p < 0.001, d = 1,85), „gedankliche Weiterbeschäftigung“ (t(79) = 6,275, p < 0.001, d = 1,43), „Resignation“ (t(79) = 8,073, p < 0.001, d = 1,78), „Selbstbemitleidung“ (t(50,895) = 4,077, p < 0.001, d = 0,95) und „Selbstbeschuldigung“ (t(51,073) = 4,723, p < 0.001, d = 1,10).

Hinsichtlich der vier sogenannten singulären Strategien greifen Patienten signifikant häufiger auf „Vermeidung“ (t(79) = 3,554, p = 0.001, d = 0,80), „Aggression“ (T(79) = 3,863, p < 0.001, d = 0,88) und „Pharmakaeinnahme“ (U = 437,00, p < 0.001, r = -0,41) zurück.

Kontrollprobanden bedienen sich hingegen häufiger der „sozialen Unterstützung“ ($T(79) = -2,551$, $p = 0.013$, $d = 0,57$). Tabelle 30 gibt eine Übersicht über die Unterschiede in der habituellen Nutzung von Stressverarbeitungsstrategien zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoerisiko und gesunden Personen.

A priori Analysen ergaben für die t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. die Welch-Tests, dass zur Erreichung einer Power von 80% (bei einer Stichprobe aus $N_1 = 34$ Patienten und $N_2 = 47$ Kontrollprobanden) eine Effektstärke von $d = 0,64$ erforderlich ist (bzw. bei $N_1 = 35$ und $N_2 = 47$: $d = 0,64$; bei $N_1 = 33$; $N_2 = 46$: $d = 0,65$; bei $N_1 = 31$ und $N_2 = 47$: $d = 0,66$). Mit Ausnahme der Skalen Ersatzbefriedigung“, „Entspannung“, „Reaktionskontrolle“ und „soziale Unterstützung“ lagen die Effektstärken allesamt darüber. Für die beiden Mann-Whitney-U-Tests war eine Effektgröße von $r = 0,65$ erforderlich, um bei dieser Stichprobe eine Power von 80% zu erreichen. Obgleich in beiden Fällen ein mittlerer Effekt (Schuldabwehr: $r = -0,36$, Pharmakaeinnahme: $r = -0,41$) erzielt wurde, lag dieser darunter. Um mit diesen Effektstärken eine Teststärke von 80% zu erzielen, hätte die Stichprobe einen Umfang von $N = 256$ (bei $r = -0,36$) bzw. $N = 198$ ($r = -0,41$) aufweisen müssen.

Tabelle 30. Übersicht – Gruppenunterschiede in der habituellen Anwendung verschiedener Stressverarbeitungsstrategien

Patienten verwenden häufiger:	Kontrollprobanden verwenden häufiger:
Flucht	Bagatellisierung
soziale Abkapselung	Herunterspielen
gedankliche Weiterbeschäftigung	Schuldabwehr
Resignation	Ablenkung
Selbstbemitleidung	Ersatzbefriedigung
Selbstbeschuldigung	Situationskontrolle
Vermeidung	Selbstbestätigung
Aggression	Reaktionskontrolle
Pharmakaeinnahme	Selbstinstruktion
	Entspannung
	soziale Unterstützung

8.3 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen den vier Stressaspekten (Cortisolsekretion, subjektive Alltagsstressbelastung, traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend, habituelle Stressverarbeitung) innerhalb der Patienten- und Kontrollstichprobe betrachtet.

8.3.1 Cortisolsekretion und subjektive Alltagsstressbelastung

Zunächst wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Cortisolparametern und der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren besteht. Hierbei ergaben sich nur zum Teil schwache bis mittelhohe Zusammenhänge zwischen den Cortisolparametern und der Alltagsstressbelastung (vgl. Tab. 31): Bei der Patientenstichprobe zeigte sich ein umso niedrigeres Baselinecortisol, je höher die über drei Tage (vor bzw. während der beiden Erhebungstage) gemittelte Alltagsbelastung ausgeprägt war. Zudem konnte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der AUC_G und der Alltagsbelastung sowie auf Trendniveau ein negativer Zusammenhang mit der AUC_1 nachgewiesen werden. Hingegen zeigten sich für gesunde Kontrollprobanden (auf Trendniveau) positive Korrelationen zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der AUC_1 bzw. dem MnInc.

In der Patientenstichprobe war aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs eine Effektstärke von $r = 0,40$ erforderlich, um eine Power von 80% zu erzielen. Die Effektstärken der signifikanten Korrelationen des Baselinecortisols und der AUC_G lagen mit $r = 0,58$ bzw. $r = 0,60$ darüber. Hingegen war für eine Power von 80% in der Kontrollstichprobe eine Effektgröße von $r = 0,35$ erforderlich. Die Effektstärken lagen jedoch darunter.

Tabelle 31: Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Cortisolsekretion

	Patienten (N=34)	Kontrollprobanden (N=47)
Baselinecortisol *Alltagsbelastung	$r = -.580^{**}$, $p < 0.001$	$r = -.021$, $p = 0.888$
AUC_G * Alltagsbelastung	$r = -.598^{**}$, $p < 0.001$	$r = .210$, $p = 0.156$
AUC_I * Alltagsbelastung	$r = -.331$, $p = 0.056$	$r = .251$, $p = 0.089$
MnInc * Alltagsbelastung	$r = -.096$, $p = 0.591$	$r = .276$, $p = 0.060$

Ein Vergleich zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden ergab im Hinblick auf die gefundenen Zusammenhänge zwischen Alltagsbelastung und HHNA-Aktivität, dass sich die beiden Korrelationskoeffizienten für das Baselinecortisol ($p = 0.006$) und die AUC_G ($p = 0.001$) signifikant sowie für die AUC_I ($p = 0.011$) auf Trendniveau voneinander unterschieden. Jedoch zeigte sich zwischen beiden Stichproben kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Alltagsstressbelastung und MnInc ($p = 0.110$).

Ausgehend von den bisherigen Analysen hatten Patienten der vorliegenden Stichprobe somit zum einen eine signifikant höhere subjektive Alltagsstressbelastung als gesunde Kontrollprobanden. Zum anderen zeigten sich für Patienten und gesunde Personen teils gegensätzliche Zusammenhänge zwischen Alltagsbelastung und dem Morgencortisol (s. Tab. 31).

Um auszuschließen, dass die subjektive Alltagsstressbelastung einen verfälschenden Einfluss auf etwaige Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion ausübt, wurde als Nächstes überprüft, ob sich auch nach Kontrolle der subjektiven Alltagsstressbelastung nach wie vor keine Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen ergeben. Da eine Kovarianzanalyse der vier Cortisolparameter mit subjektiver Alltagsstressbelastung als Kovariate jedoch aufgrund eines jeweils signifikanten Box-M-Test statistisch unzulässig war, wurde stattdessen eine Unterstichprobe bestehend aus 20 Patienten (12 Männer, 8 Frauen) und 20 Kontrollprobanden (10 Männer, 10 Frauen) gebildet, innerhalb derer Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren (ABF-Gesamtbelastung) gematcht waren. In bei-

den Stichproben gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ($\chi^2(1, N = 40) = 0,040, p = 0.525$) und es lag in beiden eine nahezu identische durchschnittliche Alltagsstressbelastung vor (Patienten: $M = 2,685$; Kontrollprobanden: $M = 2,675$; $t(38) = 0,039, p = 0.969$). T-Tests für unabhängige Stichproben ergaben bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung keine signifikanten Unterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen Patienten und gesunde Kontrollprobanden (s. Tab. 32).

Tabelle 32. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Cortisolsekretion bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung

	Patienten N=20	Kontrollprobanden N=20	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
Baselinecortisol	7,24 +- 4,09	7,15 +- 3,42	t(38) = 0,072, p = 0.943, d = 0,02
AUC_G	20,66 +- 8,23	21,11 +- 7,78	t(38) = -0,179, p = 0.859, d = 0,06
AUC_I	12,05 +- 6,72	12,60 +- 8,88	t(38) = -0,221, p = 0.826, d = 0,07
MnInc	3,92 +- 3,63	4,57 +- 4,75	t(38) = -0,489, p = 0.628, d = 0,16

8.3.2 Cortisolsekretion und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

Als Nächstes wurde für die Patienten- und Kontrollstichprobe der Zusammenhang zwischen frühen kritischen Lebensereignissen und der HHNA-Aktivität bestimmt.

8.3.2.1 Patientenstichprobe

In der Patientenstichprobe waren die Skalen „körperliche Misshandlung“, „sexueller Missbrauch“, „körperliche Vernachlässigung“ und „Bagatellisierung/Verleugnung“ nicht normalverteilt. Durch Log-Transformation konnte lediglich für die Skala „körperliche Vernachlässigung“ eine Normalverteilung erreicht werden, so dass für die drei übrigen Skalen Spearman-Brown-Rangkorrelationen (ρ) mit den vier Cortisolparametern berechnet werden mussten. Die übrigen vier Skalen erwiesen sich hingegen als normalverteilt. Da „körperliche Vernachlässigung“ signifikant mit der Schlafdauer assoziiert war ($r = .355, p = 0.046$), wurden für die Bestimmung des Zusammenhangs mit dem MnInc, der in der Patientenstichprobe ebenfalls signifikant mit der Schlafdauer korrelierte (vgl. Kap. 8.1), Partialkorrelationen unter Kontrolle

der Schlafdauer gerechnet. Darüber hinaus war die Schlafdauer auch mit körperlicher Misshandlung assoziiert ($\rho = .410$, $p = 0.20$). Da die Skala „körperliche Misshandlung“ jedoch nicht normalverteilt war, wurde hier stattdessen auf die partielle Rangkorrelation nach Spearman zurückgegriffen.

In der Patientenstichprobe zeigten sich signifikante negative Korrelationen zwischen der AUC_1 und der Skala „emotionaler Missbrauch“ ($r = -.339$, $p = 0.047$) und dem CTQ-Skalenmittel ($r = -.370$, $p = 0.029$). Darüber hinaus ging ein niedriger MnInc signifikant mit hohen Ausprägungen des Skalenmittels ($r = -.388$, $p = 0.021$) und der Zusatzskala „Inkonsistenzerfahrung“ ($r = -.352$, $p = 0.042$) einher. Auf Trendniveau ergab sich darüber hinaus ein negativer Zusammenhang zwischen der AUC_1 und den Skalen „sexueller Missbrauch“ ($\rho = -.328$, $p = 0.054$) und „Inkonsistenzerfahrung“ ($r = -.319$, $p = 0.066$) einerseits sowie ein negativer Zusammenhang zwischen dem MnInc und den Skalen „emotionaler Missbrauch“ ($r = -.331$, $p = 0.069$) und „sexueller Missbrauch“ ($\rho = -.284$, $p = 0.099$) andererseits (s. Tab. 33).

Um bei der vorliegenden Patientenstichprobe mit $N = 35$ eine Power von 80% zu erzielen, hätte eine Effektgröße von mindestens $r = 0,44$ erreicht werden müssen. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch allesamt darunter. Damit eine mittlere Effektgröße ($r = 0,30$) für eine Power von 80% ausreichend gewesen wäre, hätte die Stichprobe stattdessen ein N von 82 aufweisen müssen.

Tabelle 33. Zusammenhänge zwischen Traumaausprägung und Cortisolsekretion (Patientenstichprobe)

	Baseline-cortisol	AUC _G	AUC _I	MnInc
Emotionaler Missbrauch (N=35)	r = -.022 p = 0.899	r = -.205 p = 0.237	r = -.339* p = 0.047	r = -.331 p = 0.069
Körperliche Misshandlung (N=35)	ρ = .255 p = 0.140	ρ = -.017 p = 0.922	ρ = -.165 p = 0.344	ρ ² = -.155 p = 0.453
Sexueller Missbrauch (N=35)	ρ = .155 p = 0.373)	ρ = -.114 p = 0.513	ρ = -.328 p = 0.054	ρ = -.284 p = 0.099
Emotionale Vernachlässigung (N=35)	r = -.062 p = 0.723)	r = -.203 p = 0.242	r = -.277 p = 0.108	r = -.259 p = 0.134
Körperliche Vernachlässigung (N=35)	r = .178 p = 0.307)	r = -.020 p = 0.908	r = -.175 p = 0.315	r ¹ = -.200 p = 0.280
Skalenmittel über die fünf Traumaskalen (N=35)	r = -.051 p = 0.769)	r = -.173 p = 0.319	r = -.370* p = 0.029	r = -.388* p = 0.021
Inkonsistenzenerfahrung (N=34)	r = .127 p = 0.473)	r = -.090 p = 0.613	r = -.319 p = 0.066	r = -.352* p = 0.042
Bagatellisierung/Verleugnung (N=35)	ρ = -.031 p = 0.858)	ρ = .062 p = 0.723	ρ = .119 p = 0.494	ρ = .190 p = 0.274

Anmerkungen.

1 Partiale Korrelation mit Schlafdauer als Kontrollvariable, N = 29

2 partielle Rangkorrelation nach Spearman mit Schlafdauer als Kontrollvariable, N = 29.

8.3.2.2 Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe erwiesen sich alle Skalen als nicht normalverteilt. Eine Log-Transformation erzielte nur beim Skalenmittel eine Normalverteilung, so dass die Zusammenhänge zwischen den Subskalen und der Cortisolsekretion nonparametrisch betrachtet werden mussten. Zudem korrelierte die Schlafdauer, die in der Kontrollstichprobe mit dem Baselinecortisol und der AUC_G assoziiert war, signifikant nach Spearman-Brown mit emotionalem Missbrauch (ρ = -.370, p = 0.010), körperlicher Misshandlung (ρ = -.320, p = 0.029), emotionaler Vernachlässigung (ρ = -.317, p = 0.017), Inkonsistenzenerfahrung (ρ = -.439, p = 0.001) und Bagatellisierung (ρ = .422, p = 0.003). Da diese CTQ-Skalen in der Kontrollstichprobe nicht normalverteilt waren, wurde der Einfluss der Schlafdauer auf den Zusammenhang zwischen ihnen und dem Baselinecortisol bzw. der AUC_G anhand von partiellen Rangkorrelationen (nach Bortz, 2008) kontrolliert. Insgesamt fanden sich innerhalb der Kontrollstichprobe keinerlei

signifikante Zusammenhänge zwischen traumatischen Erlebnissen und der Cortisolsekretion (s. Tab. 34).

Um bei der Kontrollstichprobe mit $N = 47$ (bzw. $N = 46$) eine Power von 80% zu erzielen, hätte eine Effektstärke von mindestens $r = 0,39$ erreicht werden müssen. Die Stichprobe war demnach zu klein, um mit einem mittleren Effekt eine Testgröße von 80% zu erzielen. Dafür hätte sie, wie bereits erwähnt, mindestens ein N von 82 aufweisen müssen. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch auch allesamt unter einem r von 0,30.

Tabelle 34. Zusammenhänge zwischen Traumaausprägung und Cortisolsekretion (Kontrollstichprobe)

	Baselinecor- tisol	AUC_G	AUC_I	MnInc
Emotionaler Missbrauch (N=47)	$\rho^1 = -.111$ $p = 0.529$ (N=40)	$\rho^1 = .065$ $p = 0.682$ (N=40)	$\rho = .093$ $p = 0.532$	$\rho = -.178$ $p = 0.232$
Körperliche Misshandlung (N=47)	$\rho^1 = -.102$ $p = 0.535$ (N=40)	$\rho^1 = -.056$ $p = 0.682$ (N=40)	$\rho = -.034$ $p = 0.819$	$\rho = .034$ $p = 0.819$
Sexueller Missbrauch (N=47)	$\rho = -.122$ $p = 0.414$	$\rho = -.186$ $p = 0.210$	$\rho = -.225$ $p = 0.129$	$\rho = -.115$ $p = 0.439$
Emotionale Vernachlässigung (N=46)	$\rho^1 = -.097$ $p = 0.555$ (N=39)	$\rho^1 = .172$ $p = 0.261$ (N=39)	$\rho = -.002$ $p = 0.991$	$\rho = .006$ $p = 0.969$
Körperliche Vernachlässigung (N=47)	$\rho = .115$ $p = 0.440$	$\rho = .231$ $p = 0.118$	$\rho = .107$ $p = 0.476$	$\rho = .094$ $p = 0.531$
Skalenmittel über die fünf Traumaskalen (N=46)	$r = .007$ $p = 0.964$	$r = .194$ $p = 0.197$	$r = .207$ $p = 0.167$	$r = .238$ $p = 0.112$
Inkonsistenzerfahrung (N=46)	$\rho^1 = .022$ $p = 0.897$ (N=39)	$\rho^1 = .226$ $p = 0.150$ (N=39)	$\rho = -.097$ $p = 0.521$	$\rho = -.107$ $p = 0.476$
Bagatellisierung/ Verleugnung (N=47)	$\rho^1 = .029$ $p = 0.849$ (N=40)	$\rho^1 = .068$ $p = 0.667$ (N=40)	$\rho = -.016$ $p = 0.915$	$\rho = -.042$ $p = 0.781$

Anmerkungen.

1 partielle Rangkorrelation nach Spearman mit Schlafdauer als Kontrollvariable.

8.3.2.3 Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten bzw. Kontrollprobanden

Vor dem Hintergrund der signifikanten negativen Korrelationen zwischen einigen Traumaskalen und dem Cortisolanstieg (AUC_1 , $MnInc$) in der Patientenstichprobe wurden in beiden Stichproben zudem Mittelwertvergleiche bezüglich der vier Cortisolparameter zwischen Traumatisierten (irgendein mindestens leichtes bis moderates Trauma) und Nichttraumatisierten durchgeführt. Sowohl innerhalb der Patienten- als auch innerhalb der Kontrollstichprobe zeigten sich jedoch keinerlei Gruppenunterschiede hinsichtlich der HHNA-Aktivität (s. Anh. 2 und 3).

Daher wurden explorativ anstelle der Cut-off-Werte für ein leichtes bis moderates Trauma (vgl. Kap. 8.2.4) zusätzlich diejenigen für eine moderate bis schwere Traumatisierung nach Bernstein und Fink (1998) herangezogen (Cut-off-Werte: emotionaler Missbrauch ≥ 13 , körperliche Misshandlung ≥ 10 , sexueller Missbrauch ≥ 8 , emotionale Vernachlässigung ≥ 15 , körperliche Vernachlässigung ≥ 10) und erneut Gruppenvergleiche angestellt.

Hierbei zeigte sich bei schwer traumatisierten Patienten (bei mindestens einem Traumabereich wird der Cut-off-Wert erreicht) sowohl eine signifikant niedrigere AUC_1 ($t(33) = -2,313$, $p = 0.027$) als auch ein signifikant niedrigerer $MnInc$ ($t(33) = -2,365$, $p = 0.024$) als für nicht schwer traumatisierte Patienten. Hinsichtlich des Baselinecortisols ($t(33) = 0,493$, $p = 0.625$) und der AUC_G ($t(33) = -0,851$, $p = 0.401$) waren hingegen weiterhin keine Gruppenunterschiede zu verzeichnen. Um bei einem Stichprobenumfang von $N = 35$ eine Power von 80% zu erzielen, war eine Effektstärke von $d = 1,01$ erforderlich. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch allesamt weit darunter. Um mit einer mittleren Effektstärke von $d = 0,5$ eine Power von 80% zu erzielen, hätte die Stichprobe mindestens $N = 128$ groß sein müssen. Tabelle 35 gibt die Ergebnisse der Gruppenvergleiche innerhalb der Patientenstichprobe wieder.

Tabelle 35. Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Patienten

	Traumatisierte Patienten (N ₁ =22)	Nichttraumatisierte Patienten (N ₂ =13)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
Baselinecortisol	6,59 +- 3,80	5,93 +- 3,91	t(33) = 0,493, p = 0.625, d = 0,17
AUC_G	17,29 +- 7,44	19,80 +- 9,98	t(33) = -0,851, p = 0.401, d = 0,24
AUC_I	8,94 +- 5,09	13,81 +- 7,39	t(33) = -2,313, p = 0.027, d = 0,77
MnInc	2,57 +- 2,74	5,06 +- 3,40	t(33) = -2,365, p = 0.024, d = 0,81

Anmerkungen. M und SD der Cortisolparameter für traumatisierte und nichttraumatisierte Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.

Innerhalb der Kontrollstichprobe musste aufgrund ungleich großer Stichprobengrößen (41 Nicht-Schwertraumatisierte, 6 Schwertraumatisierte) nonparametrisch mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet werden. Dieser ergab, dass schwer traumatisierte Kontrollpersonen eine signifikant höhere Cortisolgesamtsekretion aufweisen ($U = 55,00$, $p = 0.030$, $r = -0,32$). Allerdings wäre bei der vorliegenden Stichprobe ($N = 47$) eine Effektstärke von $d = 1,29$ erforderlich gewesen, um eine Teststärke von 80% zu erreichen. Die Stichprobe war dementsprechend zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine ausreichende Power zu erzielen (s. Tab. 36).

Tabelle 36. Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden

	Traumat. Kontrollprobanden (N=6)	Nichttraumat. Kontrollprobanden (N=41)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Baselinecortisol	27,17	23,54	$U = 104,00$, $p = 0.545$, $r = -0.09$
AUC_G	35,33	22,34	$U = 55,00$, $p = 0.030$, $r = -0,32$
AUC_I	28,83	23,29	$U = 94,00$, $p = 0.355$, $r = -0,14$
MnInc	26,33	23,66	$U = 109,00$, $p = 0.655$, $r = -0,07$

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Cortisolparameter für traumatisierte und nichttraumatisierte Kontrollprobanden.

8.3.2.4 Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen Patienten und Kontrollprobanden unter Berücksichtigung von Traumatisierung

Aufgrund des schwächeren morgendlichen Cortisolanstiegs bei schwer traumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Vergleich zu nicht schwer traumatisierten Patienten wur-

de weiterhin überprüft, ob möglicherweise nach Kontrolle von Traumatisierung Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen aufgedeckt werden können.

Ein Vergleich von nicht schwer traumatisierten Patienten (N = 13) mit nicht schwer traumatisierten Kontrollprobanden (N = 41) mithilfe des Mann-Whitney-U-Test ergab jedoch keinerlei signifikante Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern (s. Tab. 37). Zudem war die Stichprobe zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine Power von 80% zu erzielen. Dazu hätte sie mindestens einen Umfang von N = 134 aufweisen müssen.

Tabelle 37. Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen nicht moderat bis schwer traumatisierten Patienten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden

	Nichttraumat. Patienten (N=13)	Nichttraumat. Kontrollprobanden (N=41)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Baselinecortisol	25,08	28,27	U = 235,00, p = 0.524, r = -0,01
AUC_G	28,00	27,34	U = 260,00, p = 0.895, r = -0,02
AUC_I	31,62	26,20	U = 213,00, p = 0.279, r = -0,15
MnInc	32,08	26,05	U = 207,00, p = 0.229, r = -0,16

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Cortisolparameter für nicht moderat bis schwer traumatisierte Patienten und nicht moderat bis schwer traumatisierte Kontrollprobanden.

Ebenso konnte ein Vergleich von nicht leicht bis moderat traumatisierten Patienten und nicht leicht bis moderat traumatisierten Kontrollprobanden keine Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion belegen (s. Tab. 38). Bei der vorliegenden Stichprobe (N = 37) wäre eine Effektstärke von $d = 1,57$ erforderlich gewesen, um eine Teststärke von 80% zu erreichen.

Tabelle 38. Gruppenunterschiede in den vier Cortisolparametern zwischen nicht leicht bis moderat traumatisierten Patienten und nicht leicht bis moderat traumatisierten Kontrollprobanden

	Nichttraumat. Patienten (N=4)	Nichttraumat. Kontrollprobanden (N=33)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Baselinecortisol	19,50	18,94	U = 64,00, p = 0.922, r = -0,03
AUC_G	20,50	18,82	U = 60,00, p = 0.769, r = -0,05
AUC_I	22,75	18,55	U = 51,00, p = 0.463, r = -0,12
MnInc	23,00	18,52	U = 50,00, p = 0.434, r = -0,13

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Cortisolparameter für leicht bis moderat traumatisierte Patienten und leicht bis moderat traumatisierte Kontrollprobanden.

8.3.3 Cortisolsekretion und habituelle Stressverarbeitung

Zur Bestimmung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen den vier Cortisolparametern und der gewohnheitsmäßigen Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien wurden für die beiden Stichproben Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet. Dazu wurde zunächst der Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und den beiden Skalenmitteln (SVF-positiv und SVF-negativ) bestimmt (s. Tab. 39). Hierbei ergaben sich für Patienten keinerlei signifikante Korrelation zwischen der Cortisolsekretion und der Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien. Demgegenüber fanden sich für die gesunden Kontrollprobanden signifikante Korrelationen hinsichtlich der AUC₁ und des MnInc: So zeigte sich zum einen eine signifikante positive Korrelation zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien und der AUC₁ ($r = .295$, $p = 0.044$). Zum anderen konnte für den MnInc ein signifikant positiver Zusammenhang mit der Anwendung negativer ($r = .363$, $p = 0.012$) und ein (auf Trendniveau) negativer Zusammenhang ($r = -.275$, $p = 0.062$) mit der Nutzung positiver Stressverarbeitungsstrategien beobachtet werden.

In der Kontrollstichprobe ($N = 42$), in der signifikante Korrelationen gefunden wurden, war zur Erreichung einer Power von 80% eine Effektgröße von mindestens $r = 0,41$ erforderlich. Die gefunden Effektstärken lagen jedoch allesamt darunter. Damit ein mittlerer Effekt ($r = 0,30$) eine Power von 80% erzielt, wäre eine Stichprobengröße von mindestens $N = 82$ erforderlich gewesen. Die Stichproben waren jedoch allesamt kleiner.

Tabelle 39. Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien und der Cortisolsekretion

	Patienten (N=27)	Kontrollprobanden (N=42)
Baselinecortisol * SVF-positiv	$r = .114$, $p = 0.521$	$r = .111$, $p = 0.457$
AUC_G * SVF-positiv	$r = .138$, $p = 0.435$	$r = -.132$, $p = 0.375$
AUC₁ * SVF-positiv	$r = .081$, $p = 0.647$	$r = -.235$, $p = 0.112$
MnInc * SVF-positiv	$r = .089$, $p = 0.618$	$r = -.275$, $p = 0.062$
Baselinecortisol * SVF-negativ	$r = .002$, $p = 0.992$	$r = -.163$, $p = 0.274$
AUC_G * SVF-negativ	$r = -.142$, $p = 0.446$	$r = .154$, $p = 0.301$
AUC₁ * SVF-negativ	$r = -.231$, $p = 0.212$	$r = .295^*$, $p = 0.044$
MnInc * SVF-negativ	$r = -.281$, $p = 0.126$	$r = .363^*$, $p = 0.012$

Neben den Korrelationen zwischen der Cortisolsekretion und den SVF-Skalenmittel wurden für beide Stichproben zudem Zusammenhänge zwischen der HHNA-Aktivität und den 20 SVF-Subskalen betrachtet. Die Ergebnisse sind in Kapitel 8.3.3.1 und 8.3.3.2 dargestellt.

8.3.3.1 Patientenstichprobe

In der Patientenstichprobe (hier: $N = 35$) korrelierte die Schlafdauer mit der Skala „soziale Unterstützung“ ($r = -.414$, $p = 0.021$) und der Skala „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($r = -.424$, $p = 0.017$). Daher wurden zur Bestimmung des Zusammenhangs dieser beiden Skalen mit dem MnInc Partialkorrelationen gerechnet, zumal die Schlafdauer in der Patientenstichprobe ebenfalls mit dem MnInc assoziiert war. Darüber hinaus korrelierte lediglich die Skala „Pharmakaeinnahme“ ($r = .572$, $p < 0.001$) mit dem Rauchstatus. Da jedoch die Cortisolparameter innerhalb der Patientenstichprobe nicht mit dem Rauchstatus assoziiert waren, wurde dieser bei der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Cortisol und der Skala „Pharmakaeinnahme“ nicht als Kovariate berücksichtigt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in Anhang 4 dargestellt.

Für das Baselinecortisol zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit der Subskala „Herunterspielen“ ($r = .372$, $p = 0.028$). Darüber hinaus korrelierte die Skala „Entspannung“ sowohl signifikant mit der AUC_G ($r = .365$, $p = 0.034$, $N = 34$) als auch mit der AUC_1 ($r = .380$, $p = 0.027$, $N = 34$). Höhere Werte auf der Skala „Ersatzbefriedigung“ gingen zudem mit einer niedrigeren AUC_1 ($r = -.342$, $p = 0.044$) einher und höhere Werte auf der Skala „Selbstbemitleidung“ waren mit einer niedrigen AUC_1 ($r = -.348$, $p = 0.044$) und einem niedrigen MnInc ($r = -.355$, $p = 0.039$) assoziiert. Weiterhin fanden sich in der Patientenstichprobe Korrelationen auf Trendniveau zwischen dem Baselinecortisol und der Skala „Reaktionskontrolle“ ($r = .297$, $p = 0.083$), zwischen der AUC_G und den Skalen „Herunterspielen“ ($r = .322$, $p = 0.059$), „Reaktionskontrolle“ ($r = .318$, $p = 0.063$), „Selbstinstruktion“ ($r = .290$, $p = 0.091$) und „Pharmakaeinnahme“ ($r = .290$, $p = 0.091$) sowie zwischen dem MnInc und den Skalen „Ersatzbefriedigung“ ($r = -.316$, $p = 0.065$) und „Entspannung“ ($r = .333$, $p = 0.054$, $N = 34$). Die übrigen Korrelationskoeffizienten erwiesen sich als nicht signifikant. Tabelle 40 gibt eine Übersicht über die gefundenen Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien.

A priori Analysen ergaben, dass bei einer Stichprobengröße von $N = 35$ und einer mittleren Effektstärke ($r = 0,30$) lediglich eine Power von 44% erzielt wird. Erst ab einer Effektstärke von $r = 0,44$ hätte hier eine Teststärke von 80% erreicht werden können. Die Stichprobe war demnach zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine ausreichende Power zu erzielen.

Tabelle 40. Übersicht – Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe)

Baselinecortisol	AUC_G	AUC_I	MnInc
Herunterspielen (+)	Herunterspielen (+) ¹	Ersatzbefriedigung (-)	Ersatzbefriedigung (-) ¹
Reaktionskontrolle (+) ¹	Entspannung (+)	Entspannung (+)	Entspannung (+) ¹
	Reaktionskontrolle (+) ¹	Selbstbemitleidung (-)	Selbstbemitleidung (-)
	Selbstinstruktion (+) ¹		
	Pharmakaeinnahme (+) ¹		

Anmerkungen. + = positiver Zusammenhang, - = negativer Zusammenhang
1 auf Trendniveau.

8.3.3.2 Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe ($N = 47$) waren die Skalen „Schuldabwehr“ und „Pharmakaeinnahme“ auch nach einer Log-Transformation nicht normalverteilt, so dass hier nonparametrisch ausgewertet werden musste. Die übrigen Skalen erwiesen sich als normalverteilt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in Anhang 5 aufgeführt.

Sowohl für die AUC_G ($r = -.301$, $p = 0.040$), AUC_I ($r = -.327$, $p = 0.025$) als auch für den MnInc ($r = -.313$, $p = 0.032$) fanden sich in der Kontrollstichprobe signifikante negative Korrelationen mit der Skala „Herunterspielen“. Die Subskala „Entspannung“ korrelierte ebenfalls negativ mit der AUC_I ($r = -.312$, $p = 0.033$) und dem MnInc ($r = -.336$, $p = 0.021$). Weiterhin ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem MnInc und der Skala „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($r = .312$, $p = 0.033$). Die AUC_I korrelierte darüber hinaus positiv mit der Skala „Resignation“ ($r = .350$, $p = 0.016$) und mit der Skala „Selbstbeschuldigung“ ($r = .308$, $p = 0.035$). Zudem war der MnInc signifikant positiv mit der Skala „Resignation“ ($r = .415$, $p = 0.004$) und mit der Skala „Selbstbeschuldigung“ ($r = .371$, $p = 0.010$) assoziiert. Schließlich konnten in der Kontrollstichprobe noch einige Korrelationen auf Trendniveau beobachtet werden, und zwar zwischen der AUC_G und der Skala „Ablenkung“

($r = -.265$, $p = 0.071$), zwischen der AUC_1 und den Skalen „Ablenkung“ ($r = -.287$, $p = 0.051$), „Flucht“ ($r = .247$, $p = 0.094$) und „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($r = .284$, $p = 0.053$) sowie zwischen dem MnInc und den Skalen „Ablenkung“ ($r = -.255$, $p = 0.083$, $N = 47$), „Flucht“ ($r = .276$, $p = 0.061$) und „soziale Abkapselung“ ($r = .248$, $p = 0.093$). Tabelle 41 gibt einen Überblick über bedeutsame Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien.

Auch die Kontrollstichprobe war gemäß a priori Analysen zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine Power von 80% zu erzielen. Dazu wäre eine Effektstärke von mindestens $r = 0,38$ notwendig gewesen, die jedoch lediglich für den Zusammenhang zwischen dem MnInc und der Skala „Resignation“ gefunden wurde (vgl. Anh. 5).

Tabelle 41. Übersicht – Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe)

Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
	Herunterspielen (-)	Herunterspielen (-)	Herunterspielen (-)
	Ablenkung (-) ¹	Entspannung (-)	Entspannung (-)
		Ablenkung (-) ¹	Ablenkung (-) ¹
		Selbstbeschuldigung (+)	Resignation (+)
		Resignation (+)	Selbstbeschuldigung (+)
		Flucht (+) ¹	Gedankliche Weiterbeschäftigung (+)
		Gedankliche Weiterbeschäftigung (+)	Flucht (+) ¹
			soziale Abkapselung (+) ¹

Anmerkungen. + = positiver Zusammenhang, - = negativer Zusammenhang
1 auf Trendniveau.

8.3.3.3 Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion unter Berücksichtigung der habituelle Stressverarbeitung

Vor dem Hintergrund ausbleibender Gruppenunterschiede hinsichtlich der Cortisolsekretion (vgl. Tab. 25 in Kap. 8.2.1) und der in der Kontrollstichprobe teils klaren Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien wurde anhand von Kovarianzanalysen überprüft, ob möglicherweise Coping als Kovariate einen bedeutsamen Beitrag zur Vorhersage von Unterschieden in der HHNA-Aktivität leistet.

Mit einer Ausnahme (für den MnInc als abhängige Variable wurde der Box-M-Test mit Box-M = 15,693, $p = 0.020$ signifikant) waren die Voraussetzungen für die Kovarianzanalysen erfüllt.

Die Kovarianzanalysen ergaben zum einen nach wie vor keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der vier Cortisolparameter (Tab. 42). Jedoch hatten auch die Kovariaten (SVF-positiv- und SVF-negativ) keinen bedeutenden Einfluss auf die HHNA-Aktivität (Baselinecortisol: SVF-positiv $F(1,74) = 1,091$, $p = 0.300$ und SVF-negativ $F(1,74) = 0,070$, $p = 0.792$; AUC_G : SVF-positiv $F(1,74) = 0,067$, $p = 0.796$ und SVF-negativ: $F(1,74) = 0,019$, $p = 0.889$; AUC_1 : SVF-positiv $F(1,74) = 0,387$, $p = 0.541$ und SVF-negativ $F(1,74) = 0,173$, $p = 0.697$; MnInc: SVF-positiv $F(1,74) = 0,890$, $p = 0.349$ und SVF-negativ $F(1,74) = 0,301$, $p = 0.585$).

Tabelle 42. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der Cortisolsekretion unter Einbezug von habituellem Coping als Kovariate

	Patienten	Kontrollen	F(df, df_{err}), p-Wert, partielles Eta², Effektstärke (f)
Baselinecortisol	6,71 +- 3,86	6,66 +- 3,16	$F(1, 74) = 0,544$, $p = 0.463$, $\text{Eta}^2 = 0,01$, $f = 0,09$
AUC_G	18,80 +- 8,54	19,68 +- 7,30	$F(1, 74) = 0,097$, $p = 0.757$, $\text{Eta}^2 = 0,01$, $f = 0,04$
AUC₁	10,77 +- 6,58	11,94 +- 8,23	$F(1, 74) = 1,112$, $p = 0.295$, $\text{Eta}^2 = 0,01$; $f = 0,12$
MnInc¹	3,36 +- 3,32	4,12 +- 4,49	$F(1, 74) = 2,004$, $p = 0.161$, $\text{Eta}^2 = 0,03$; $f = 0,16$

Anmerkungen. M und SD der Cortisolparameter.
¹ signifikanter Box-M-Test.

8.3.4 Subjektive Alltagsstressbelastung und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

Weiterhin wurde der Frage nachgegangen, inwiefern eine frühe Traumatisierung mit einer erhöhten subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren im Erwachsenenalter assoziiert ist. Dazu wurden für die Patienten- und Kontrollstichprobe Korrelationen zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung nach dem ABF und den CTQ-Skalen berechnet.

8.3.4.1 Patientenstichprobe

Da sich die Skalen „körperliche Misshandlung“, „sexueller Missbrauch“ und „körperliche Vernachlässigung“ in der Patientenstichprobe als nicht normalverteilt erwiesen, wurde in diesen Fällen die Spearman-Brown-Rangkorrelation herangezogen. In der Patientenstichprobe fanden sich jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen Alltagsstressbelastung und Kindheitstraumata (s. Tab. 43).

Bei einem $N = 34$ wäre eine Effektstärke von $r = 0,45$ erforderlich gewesen, um eine Power von 80% zu erzielen. Abgesehen von der zu kleinen Stichprobe, lagen die Effektgrößen ohnehin allesamt deutlich darunter.

Tabelle 43. Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung im Kindes- und Jugendalter (Patientenstichprobe, $N = 34$)

	r bzw. ρ, p-Wert
Emotionaler Missbrauch * ABF	$r = .098, p = 0.582$
körperliche Misshandlung * ABF¹	$\rho = -.154, p = 0.385$
sexueller Missbrauch * ABF¹	$\rho = -.063, p = 0.724$
emotionale Vernachlässigung * ABF	$r = -.119, p = 0.504$
körperliche Vernachlässigung * ABF¹	$\rho = -.172, p = 0.329$
Traumatisierung allg. (Skalenmittel) * ABF	$r = -.047, p = 0.791$

8.3.4.2 Kontrollstichprobe

Aufgrund einer fehlenden Normalverteilung sämtlicher CTQ-Skalen in der Kontrollstichprobe wurde hier nonparametrisch ausgewertet. Die Korrelationsanalyse gemäß Spearman-Brown ergab für die Kontrollstichprobe signifikante Zusammenhänge zwischen der Belastung durch Alltagsstress und emotionaler ($\rho = .409, p = 0.005$) und körperlicher Vernachlässigung ($\rho = .426, p = 0.003$) sowie Traumatisierung allgemein ($\rho = .443, p = 0.002$) (s. Tab. 44).

Bei einem Stichprobenumfang von $N = 47$ (bzw. $N = 46$) war eine Effektstärke von $r = 0,39$ erforderlich, um eine Teststärke von 80% zu bewerkstelligen. Die gefundenen Effektgrößen für emotionale Vernachlässigung, körperliche Vernachlässigung und generelle Traumatisierung lagen jeweils darüber. Die übrigen schwachen Effektstärken für emotionalen

Missbrauch, körperliche Misshandlung und sexuellen Missbrauch hätten erst bei einem Stichprobenumfang zwischen $N = 152$ und $N = 401$ eine Power von 80% erzielt.

Tabelle 44. Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung im Kindes- und Jugendalter (Kontrollstichprobe, $N = 47$)

	r bzw. ρ, p-Wert
Emotionaler Missbrauch * ABF	$\rho = .223$, $p = 0.131$
körperliche Misshandlung * ABF	$\rho = .139$, $p = 0.350$
sexueller Missbrauch * ABF	$\rho = .199$, $p = 0.180$
emotionale Vernachlässigung * ABF¹	$\rho = .409^{**}$, $p = 0.005$
körperliche Vernachlässigung * ABF	$\rho = .426^{**}$, $p = 0.003$
Traumatisierung allg. (Skalenmittel) * ABF¹	$\rho = .443^{**}$, $p = 0.002$

Anmerkungen.

¹ $N = 46$.

8.3.4.3 Unterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Personen

Vor dem Hintergrund der teils signifikanten Zusammenhänge zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und früher Traumatisierung in der Kontrollstichprobe wurden Gruppenunterschiede in der Alltagsstressbelastung zwischen Traumatisierten und Nichttraumatisierten sowohl innerhalb der Patienten- als auch innerhalb der Kontrollstichprobe untersucht. Aufgrund ungleich großer Gruppen wurde auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind in Anhang 6 und 7 dargestellt.

In der Patientenstichprobe zeigten sich, wie bereits die Korrelationsanalyse andeutet, keinerlei Gruppenunterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung zwischen Patienten mit einer bestimmten Form von Traumatisierung (bzw. Traumatisierung im Allgemeinen) und nichttraumatisierten Patienten (s. Anh. 6).

Innerhalb der Kontrollstichprobe wiesen hingegen Personen, die irgendein Trauma in Kindheit oder Jugend ($N = 13$, mittlerer Rang = 30,62) erlitten hatten, verglichen mit denjenigen ohne Trauma ($N = 33$, mittlerer Rang = 20,70), eine signifikant größere Belastung durch Alltagsstress auf ($U = 122,00$, $p = 0.024$, $r = -0,33$). Ähnlich berichteten diejenigen, die emotional missbraucht waren ($N = 7$, mittlerer Rang = 33,57), im Vergleich zu Personen ohne emotionalen Missbrauch ($N = 40$, mittlerer Rang = 22,33) eine signifikant größere Belastung

durch Alltagsstress ($U = 73,00$, $p = 0.045$, $r = -0,29$). Schließlich gaben gesunde Personen ohne emotionale Vernachlässigung in Kindheit oder Jugend ($N = 35$, mittlerer Rang = 21,29) gegenüber emotional vernachlässigten Personen ($N = 11$, mittlerer Rang = 30,55) eine niedrigere Alltagsstressbelastung an ($U = 115,00$, $p = 0.046$, $r = -0,29$). Hinsichtlich der übrigen Traumata (körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, körperliche Vernachlässigung) ließen sich keine Gruppenunterschiede zwischen Traumatisierten und Nichttraumatisierten innerhalb der Kontrollstichprobe aufdecken.

Selbst der Gruppenunterschied mit der größten Effektstärke (Kontrollprobanden mit irgendeinem Trauma verglichen mit Kontrollprobanden ohne irgendein Trauma: $r = -0,33$) erzielte aufgrund eines N von 46 lediglich eine Power von 16% (s. Anh. 7).

8.3.5 Subjektive Alltagsstressbelastung und habituelle Stressverarbeitung

Es wurde jeweils für die beiden Stichproben untersucht, ob einerseits eine hohe Belastung durch alltägliche Ereignisse vornehmlich mit der Anwendung negativer Stressverarbeitungsstrategien und andererseits eine geringe Belastung durch Alltagsstress insbesondere mit der Nutzung positiver Stressverarbeitungsstrategien einhergeht.

Um entscheiden zu können, ob die Häufigkeit stressreicher Alltagsereignisse ggf. in die Analyse als Kovariate einfließen sollte, wurde im Vorfeld überprüft, ob die subjektive Alltagsstressbelastung in einer der beiden Stichproben möglicherweise stärker mit der Häufigkeit von Alltagsstressoren assoziiert ist als in der anderen. Inhaltlich sollte damit ausgeschlossen werden, dass nicht etwa die durch Alltagsstress stärker belasteten Patienten empfindlicher auf die Zunahme in der Häufigkeit von Alltagsstress reagieren als gesunde Personen. Indem sich für Patienten eine Korrelation von $r = .159$ ($p = 0.368$) und für Kontrollprobanden eine von $r = .212$ ($p = 0.153$) zwischen der Alltagsstressbelastung und der Häufigkeit von Alltagsstressoren ergab, war der Zusammenhang zwischen beiden Variablen in beiden Stichproben nicht signifikant unterschiedlich groß ($p = .815$).

Somit konnte die Häufigkeit von Alltagsstressoren als Kovariate des Zusammenhangs zwischen Alltagsstressbelastung und Coping vernachlässigt und für die beiden Stichproben Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und positiven bzw. negativen Stressverarbeitungsstrategien bestimmt werden.

8.3.5.1 Patientenstichprobe

Für die Patientenstichprobe konnte auf Ebene der Skalensummen eine signifikante negative Assoziation zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und adaptivem Coping beobachtet werden. Hingegen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dysfunktionalem Coping (s. Tab. 45).

Tabelle 45. Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe)

	r, p-Wert
ABF*SVF-positiv (N=33)	$r = -.367^*$, $p = 0.035$
ABF*SVF-negativ (N=30)	$r = .294$, $p = 0.115$

Während hinsichtlich einzelner Stressverarbeitungsstrategien die vier Positivstrategien „Entspannung“ ($r = -.392$, $p = 0.024$, $N = 33$), „Situationskontrolle“ ($r = -.379$, $p = 0.027$, $N = 34$), „Reaktionskontrolle“ ($r = -.409$, $p = 0.016$, $N = 34$) und „Selbstinstruktion“ ($r = -.429$, $p = 0.011$, $N = 34$) bei hoher subjektiver Belastung durch Alltagsstress signifikant seltener angewendet werden, zeigte sich lediglich für die Negativstrategie „Selbstbemitleidung“ ($r = .380$, $p = 0.029$, $N = 33$) ein signifikanter positiver Zusammenhang mit Alltagsstressbelastung (s. Anh. 8).

A priori Analysen ergaben, dass bei einer Stichprobengröße von $N = 33$ bzw. $N = 34$ eine Effektstärke von $r = 0,45$ erforderlich ist, um eine Power von 80% zu erzielen. Die Stichprobe war somit zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke (wie teils gefunden) eine Power von 80% zu erzielen.

8.3.5.2 Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe zeigte sich auf Ebene der Skalenmittel des SVF120 eine signifikante positive Korrelation zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und maladaptiven Copingstrategien, während es keine Korrelation mit positiven Stressverarbeitungsstrategien zu verzeichnen gab (s. Tab. 46).

Tabelle 46. Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Anwendung positiver bzw. negativer Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe, N = 47)

	r, p-Wert
ABF*SVF-positiv	r = -.224, p = 0.129
ABF*SVF-negativ	r = .478** , p = 0.001

Die Subskalen 3 (Schuldabwehr) und 20 (Pharmakaeinnahme) des SVF waren in der Kontrollstichprobe (N = 47) nicht normalverteilt, so dass hier anstelle der Produkt-Moment-Korrelation nonparametrisch mit der Spearman-Brown-Rangkorrelation ausgewertet werden musste. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in Anhang 9 wiedergegeben.

Bei den gesunden Kontrollprobanden fand sich lediglich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen einer hohen subjektiven Alltagsstressbelastung und der Positivstrategie „Bagatellisierung“ (r = -.417, p = 0.004). Darüber hinaus waren bis auf „soziale Abkapselung“ (r = .136, p = 0.362) und „Selbstbeschuldigung“ (r = .272, p = 0.065) die Zusammenhänge zwischen einer hohen Alltagsstressbelastung und Negativstrategien signifikant positiv und reichten von r = .314, p = 0.031 (für den Zusammenhang zwischen Alltagsstressbelastung und Selbstbemitleidung) bis r = .450, p = 0.002 (für den Zusammenhang zwischen Alltagsstressbelastung und Flucht). Darüber hinaus gab es keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen singulären Strategien und Alltagsstressbelastung.

Bei einem Stichprobenumfang von N = 47 war eine Effektgröße von mindestens r = 0,39 erforderlich, um eine Power von 80% zu erreichen. Die Effektstärken für die gefundenen signifikanten Zusammenhänge lagen bis auf zwei Ausnahmen (für „gedankliche Weiterbeschäftigung“ und „Selbstbemitleidung“) darüber. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und „gedanklicher Weiterbeschäftigung“ (r = .381, p = 0.008) bzw. „Selbstbemitleidung“ (r = .314, p = 0.031) war die vorliegende Stichprobe zu klein, um mit den gefundenen Effektstärken eine Power von 80% zu erzielen.

8.3.5.3 Gruppenunterschiede in der habituellen Stressverarbeitung unter Berücksichtigung der subjektiven Alltagsstressbelastung

Anschließend wurde überprüft, ob die gefundenen Unterschiede im Copingverhalten zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen auch bei vergleichbarer subjektiver Alltagsstressbelastung bestehen bleiben. Dazu wurde erneut auf die Unterstichprobe bestehend aus 20 Patienten und 20 Kontrollprobanden zurückgegriffen, in der Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren gematcht waren (vgl. Kap. 8.3.1). Tabelle 47 gibt die gefundenen Gruppenunterschiede auf Ebene der SVF-Skalenmittel wieder. Es zeigte sich, dass gesunde Kontrollprobanden auch bei gleicher Alltagsstressbelastung insgesamt signifikant mehr Positivstrategien und weniger Negativstrategien zur Stressbewältigung heranziehen als Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.

Tabelle 47. Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung (N = 40)

	Patienten (N₁)	Kontrollprobanden (N₂)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
SVF-positiv (N ₁ =20, N ₂ =20)	10,26 +- 3,16	12,49 +- 2,90	t(38) = -2,312, p = 0.026, d = 0,74
SVF-negativ (N ₁ =18, N ₂ =20)	13,86 +- 3,60	9,48 +- 2,09	t(38) = 4,651, p < 0.001, d = 1,49

Anmerkungen. M und SD der habituellen Anwendung von positiven und negativen Stressverarbeitungsstrategien.

Da auf Ebene der einzelnen SVF-Skalen für einige Gruppenvergleiche der Levene-Test auf Homogenität der Varianzen signifikant war, wurde dort anstelle des t-Tests für unabhängige Stichproben der Welch-Test mit angepassten Freiheitsgraden angewendet (s. Anh. 10).

Die Gruppenvergleiche ergaben, dass Kontrollprobanden signifikant häufiger auf die Positivstrategien „Herunterspielen“ (t(38) = -2,606, p = 0.013, d = 0,82) und „Selbstinstruktion“ (t(31,018) = -2,743, p = 0.010, d = 0,87) zurückgreifen. Hingegen nutzen sie signifikant seltener die Negativstrategien „Flucht“ (t(29,616) = 2,365, p = 0.025, d = 0,75), „soziale Abkapselung“ (t(38) = 5,160, p < 0.001, d = 1,63), „gedankliche Weiterbeschäftigung“ (t(38) = 4,121, p < 0.001, d = 1,30) und „Resignation“ (t(38) = 3,976, p < 0.001, d = 1,27). Auf Trendniveau zeigte sich, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko seltener die adaptiven Strategien „Selbstbestätigung“ (t(38) = -1,930, p = 0.061, d = 0,61) und „Situationskontrolle“ (t(38) =

-1,933, $p = 0.061$, $d = 0,61$) anwenden. Hingegen ergab sich für Patienten ein Trend zu vergleichsweise mehr maladaptiver „Selbstbeschuldigung“ ($t(30,154) = 1,836$, $p = 0.071$, $d = 0,59$). Tabelle 48 gibt eine Übersicht über die Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung.

A priori Analysen zufolge war bei einem N von 40 eine Effektstärke von $d = 0,91$ erforderlich, um eine Teststärke von 80% zu erzielen. Die Effektgrößen lagen jedoch nur bei vier Gruppenvergleichen darüber (SVF-negativ, „soziale Abkapselung“, „gedankliche Weiterbeschäftigung“ und „Resignation“). Um mit einer mittleren Effektstärke ($d = 0,50$) eine Power von 80% zu erzielen, hätte die Stichprobe mindestens ein $N = 128$ aufweisen müssen.

Tabelle 48. Übersicht – Gruppenunterschiede hinsichtlich der habituellen Verwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko		Kontrollprobanden	
Häufiger	Seltener	Häufiger	Seltener
Selbstbeschuldigung ¹	Selbstbestätigung ¹	Herunterspielen	Flucht
	Situationskontrolle ¹	Selbstinstruktion	soziale Abkapselung
			gedankliche Weiterbeschäftigung
			Resignation

Anmerkungen.
¹ auf Trendniveau.

8.3.5.4 Gruppenunterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung unter Berücksichtigung der habituellen Stressverarbeitung

Es wurde darüber hinaus überprüft, ob sich auch bei Kontrolle der habituellen Copingstrategien nach wie vor Gruppenunterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen finden lassen. Dazu wurde eine Kovarianzanalyse mit den Skalenmitteln des SVF120 (positiv und negativ) durchgeführt. Diese ergab, dass die Gruppenzugehörigkeit unter Einbeziehung der habituellen Stressverarbeitung keinen bedeutsamen Beitrag mehr zur Erklärung der Unterschiede in der Alltagsbelastung leistete ($F(1,73) = 1,031$, $p = 0.313$, $\eta^2 = 0,13$, $f = 0,12$).

8.3.6 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und habituelle Stressverarbeitung

Um schließlich zu überprüfen, ob und inwiefern eine Traumatisierung in Kindheit und Jugend mit einer gewohnheitsmäßigen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien einhergeht, wurden für die Patienten- und die Kontrollstichprobe Korrelationen zwischen den fünf Traumaskalen des CTQ (zzgl. des CTQ-Skalenmittels) und adaptiven bzw. maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien des SVF120 berechnet.

8.3.6.1 Patientenstichprobe

Da in der Patientenstichprobe die Skalen „körperlicher Misshandlung“, „sexueller Missbrauch“ und „körperliche Vernachlässigung“ nicht normalverteilt waren, wurde hier nonparametrisch ausgewertet. Die Analysen auf Ebene der SVF-Skalensummen belegen für die Patientenstichprobe keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen Stressverarbeitung und traumatischen Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend (vgl. Tab. 49).

A priori Analysen ergaben, dass bei einer Stichprobengröße zwischen $N = 31$ und $N = 34$ eine Effektstärke zwischen $r = 0,45$ und $r = 0,47$ erforderlich ist, um eine Power von 80% zu erreichen. Die Effektgrößen lagen jedoch allesamt darunter und waren jeweils kleiner als $r = 0,30$.

Tabelle 49. Zusammenhänge zwischen der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und der Ausprägung verschiedener Formern von Traumatisierung (Patientenstichprobe)

	SVF-positiv (N=34)	SVF-negativ (N=31)
Emotionaler Missbrauch	$r = -.070, p = 0.695$	$r = .237, p = 0.200$
körperliche Misshandlung	$\rho = .173, p = 0.329$	$\rho = .226, p = 0.222$
sexueller Missbrauch	$\rho = .128, p = 0.469$	$\rho = -.083, p = 0.657$
emotionale Vernachlässigung	$r = -.003, p = 0.989$	$r = .092, p = 0.623$
körperliche Vernachlässigung	$\rho = -.133, p = 0.453$	$\rho = .186, p = 0.317$
Traumatisierung allg. (Skalenmittel)	$r = .028, p = 0.873$	$r = -.121, p = 0.516$

Auf Ebene der einzelnen SVF-Subskalen fanden sich in der Patientenstichprobe ebenfalls insgesamt nur wenige signifikante Korrelationen (s. Anh. 11), wie es bereits die fehlenden Zusammenhänge auf Ebene der Skalenmittel des SVF vermuten lassen. Dabei waren die Skalen „körperliche Misshandlung“ ($\rho = .391$, $p = 0.020$, $N = 35$), „emotionale Vernachlässigung“ ($r = .412$, $p = 0.014$, $N = 35$) und Traumatisierung im Allgemeinen ($r = .349$, $p = 0.040$, $N = 35$) signifikant mit der Positivstrategie „Ersatzbefriedigung“ assoziiert. Darüber hinaus gingen hohe Ausprägungen auf der Skala „sexueller Missbrauch“ mit niedrigen Werten in der singulären Strategie „Vermeidung“ einher ($\rho = -.586$, $p < 0.001$, $N = 34$). Auf Trendniveau zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen „emotionalem Missbrauch“ und der Positivstrategie „Ersatzbefriedigung“ ($r = .300$, $p = 0.080$, $N = 35$) sowie der Negativstrategie „Flucht“ ($\rho = .310$, $p = 0.075$, $N = 34$) (für eine Übersicht s. Tab. 50).

Wie für die Korrelationen mit den SVF-Skalenmitteln geschildert, war für ein N von 34 eine Effektstärke von $r = 0,45$ erforderlich, um eine Power von 80% zu erreichen. Allerdings lag lediglich die Effektgröße für den Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch und „Vermeidung“ darüber (s. Anh. 11). Die Stichprobe war somit zu klein, um mit den Effektstärken der übrigen signifikanten Korrelationen eine Teststärke von 80% zu erzielen.

Tabelle 50. Übersicht – Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Patientenstichprobe)

	Positiv assoziiert mit...	Negativ assoziiert mit...
Emotionaler Missbrauch	• Ersatzbefriedigung ¹ • Flucht ¹	---
Körperliche Misshandlung	• Ersatzbefriedigung	---
Sexueller Missbrauch	---	• Vermeidung
Emotionale Vernachlässigung	• Ersatzbefriedigung	---
Körperliche Vernachlässigung	---	---
Trauma allg. (Skalenmittel)	• Ersatzbefriedigung	---

Anmerkungen.
1 auf Trendniveau.

8.3.6.2 Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe waren die CTQ-Skalen nicht normalverteilt, so dass nonparametrisch ausgewertet wurde. Es zeigte sich, dass negative Stressverarbeitungsstrategien sowohl

mit Traumatisierung im Allgemeinen ($\rho = .393$, $p = 0.006$) als auch mit emotionaler ($\rho = .318$, $p = 0.031$) und körperlicher Vernachlässigung ($\rho = .297$, $p = 0.043$) assoziiert sind. Darüber hinaus ergab sich ein Trend zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien und emotionalem Missbrauch ($\rho = .281$, $p = 0.055$). Hinsichtlich positiver Stressverarbeitungsstrategien konnte ein signifikanter Zusammenhang mit körperlicher Vernachlässigung ($\rho = -.350$, $p = 0.016$) nachgewiesen werden. Darüber hinaus korrelierten positive Stressverarbeitungsstrategien mit emotionaler Vernachlässigung ($\rho = -.281$, $p = 0.059$) und allgemeiner Traumatisierung ($\rho = -.267$, $p = 0.073$) jeweils auf Trendniveau (s. Tab. 51).

Um mit der vorliegenden Kontrollstichprobe eine Power von 80% zu erzielen, war eine Effektstärke von $r = 0,39$ erforderlich. Bis auf eine Ausnahme (Zusammenhang zwischen SVF-Negativ und Traumatisierung im Allgemeinen) lagen alle Effektstärken darunter. Die vorliegende Stichprobe war demnach zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke eine ausreichende Teststärke zu erreichen.

Tabelle 51. Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe)

	SVF-positiv (N=47)	SVF-negativ (N=47)
Emotionaler Missbrauch	$\rho = -.064$, $p = 0.668$	$\rho = .281$, $p = 0.055$
körperliche Misshandlung	$\rho = .081$, $p = 0.587$	$\rho = -.083$, $p = 0.657$
sexueller Missbrauch	$\rho = -.119$, $p = 0.426$	$\rho = .199$, $p = 0.180$
emotionale Vernachlässigung¹	$\rho = -.280$, $p = 0.059$	$\rho = .318^*$, $p = 0.031$
körperliche Vernachlässigung	$\rho = -.350^*$, $p = 0.016$	$\rho = .297^*$, $p = 0.043$
Traumatisierung allg. (Skalenmittel)¹	$\rho = -.267$, $p = 0.073$	$\rho = .393^*$, $p = 0.006$

Anmerkungen.

¹ N = 46.

In der Kontrollstichprobe (N = 47) waren zudem die SVF-Skalen „Schuldabwehr“ und „Pharmakaeinnahme“ nicht normalverteilt.

Spearman-Brown-Korrelationen ergaben einige signifikante Zusammenhänge zwischen den SVF-Subskalen und den CTQ-Skalen (s. Anh. 12): So zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen emotionalem Missbrauch und den Negativ-Skalen „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($\rho = .324$, $p = 0.026$) und „Flucht“ ($\rho = .379$, $p = 0.009$). Sexueller Missbrauch ging des Weiteren signifikant mit niedrigen Ausprägungen in der Positiv-Skala „Baga-

tellisierung“ ($\rho = -.328$, $p = 0.024$) und hohen Werten in der Negativ-Skala „Selbstbemitleidung“ ($\rho = .290$, $p = 0.048$) einher. Darüber hinaus war die Skala „emotionale Vernachlässigung“ des CTQ signifikant negativ mit der Positiv-Skala „Herunterspielen“ ($\rho = -.312$, $p = 0.035$, $N = 46$) und signifikant positiv mit den Negativ-Skalen „Resignation“ ($\rho = .322$, $p = 0.029$, $N = 46$) und „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($\rho = .337$, $p = 0.022$, $N = 46$) assoziiert. Signifikante negative Korrelationen gab es auch zwischen körperlicher Vernachlässigung und den Positiv-Skalen „Bagatellisierung“ ($\rho = -.388$, $p = 0.007$) und „Herunterspielen“ ($\rho = -.431$, $p = 0.002$). Umgekehrt korrelierte körperliche Vernachlässigung signifikant positiv mit der Negativ-Skala „Resignation“ ($\rho = .351$, $p = 0.016$) und der singulären Strategie „Vermeidung“ ($\rho = .364$, $p = 0.012$, $N = 46$). Schließlich ging bei gesunden Probanden eine hohe allgemeine Traumatisierung signifikant mit niedrigen Werten in den SVF-Subskalen „Bagatellisierung“ ($\rho = -.308$, $p = 0.037$, $N = 46$) und „Herunterspielen“ ($\rho = -.391$, $p = 0.007$, $N = 46$) einher. Hingegen waren die Subskalen „Flucht“ ($\rho = .306$, $p = 0.039$, $N = 46$), „gedankliche Weiterbeschäftigung“ ($\rho = .374$, $p = 0.010$), „Resignation“ ($\rho = .409$, $p = 0.005$, $N = 46$) und „Selbstbeschuldigung“ ($\rho = .382$, $p = 0.009$, $N = 46$) positiv mit dem CTQ-Skalenmittel assoziiert.

Weiterhin konnten in der Kontrollstichprobe einige Zusammenhänge zwischen den CTQ-Skalen und den SVF-Subskalen auf Trendniveau gefunden werden. So zeigte sich ein negativer Zusammenhang auf Trendniveau zwischen emotionalem Missbrauch und der Positivskala „Entspannung“ ($\rho = -.288$, $p = 0.050$). Darüber hinaus war sexueller Missbrauch bei den Kontrollpersonen auf Trendniveau negativ mit der Positiv-Skala „Selbstinstruktion“ ($\rho = -.258$, $p = 0.080$) und positiv mit der singulären Strategie „Pharmakaeinnahme“ ($\rho = .270$, $p = 0.067$) assoziiert. Des Weiteren korrelierte emotionale Vernachlässigung auf Trendniveau positiv mit der Negativ-Skala „Selbstbeschuldigung“ ($\rho = .274$, $p = 0.098$, $N = 46$) und negativ mit den Positiv-Skalen „Bagatellisierung“ ($\rho = -.270$, $p = 0.070$, $N = 46$), „Ablenkung“ ($\rho = -.290$, $p = 0.051$, $N = 46$), „Ersatzbefriedigung“ ($\rho = -.288$, $p = 0.052$, $N = 46$) und „Selbstbestätigung“ ($\rho = -.255$, $p = 0.087$, $N = 46$). Außerdem ging körperliche Vernachlässigung auf Trendniveau mit weniger Positivstrategien wie „Ersatzbefriedigung“ ($\rho = -.281$, $p = 0.056$) und mehr Negativstrategien wie „sozialer Abkapselung“ ($\rho = .268$, $p = 0.068$), „gedanklicher Weiterbeschäftigung“ ($\rho = .274$, $p = 0.062$) und „Selbstbeschuldigung“ ($\rho = .259$, $p = 0.079$) einher. Und schließlich war das CTQ-Skalenmittel auf Trendniveau mit den Skalen „soziale Abkapselung“ ($\rho = .274$, $p = 0.065$, $N = 46$) und „Vermeidung“ ($\rho = .255$, $p = 0.088$, $N = 46$)

positiv assoziiert. Tabelle 52 gibt eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien früher Traumatisierung.

Um mit der vorliegenden Kontrollstichprobe mit $N = 47$ bzw. $N = 46$ eine Power von 80% zu erreichen, war eine Effektstärke von $r = 0,39$ erforderlich. Bis auf drei Ausnahmen fielen die Effektstärken jedoch alle kleiner aus. Die Stichprobe war somit zu klein, um mittlere Effekte (ab $r = 0,30$) als relevant aufzudecken.

Tabelle 52. Übersicht – Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe)

	Positiv assoziiert mit...	Negativ assoziiert mit...
Emotionaler Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"> • gedanklicher Weiterbeschäftigung • Flucht 	<ul style="list-style-type: none"> • Entspannung¹
Körperliche Misshandlung	<ul style="list-style-type: none"> • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • ...
Sexueller Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"> • Selbstbemitleidung • Pharmakaeinnahme¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bagatellisierung • Selbstinstruktion¹
Emotionale Vernachlässigung	<ul style="list-style-type: none"> • Resignation • gedanklicher Weiterbeschäftigung • Selbstbeschuldigung¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Herunterspielen • Bagatellisierung¹ • Ablenkung¹ • Ersatzbefriedigung¹ • Selbstbestätigung¹
Körperliche Vernachlässigung	<ul style="list-style-type: none"> • Resignation • Vermeidung • sozialer Abkapselung¹ • gedanklicher Weiterbeschäftigung¹ • Selbstbeschuldigung¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bagatellisierung • Herunterspielen • Ersatzbefriedigung¹
Traumatisierung allg. (CTQ-Skalenmittel)	<ul style="list-style-type: none"> • Flucht • gedanklicher Weiterbeschäftigung • Resignation • Selbstbeschuldigung • soziale Abkapselung¹ • Vermeidung¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bagatellisierung • Herunterspielen

Anmerkungen.
1 auf Trendniveau.

8.3.6.3 Unterschiede in der habituellen Stressverarbeitung zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Personen

Vor dem Hintergrund einiger signifikanter Zusammenhänge zwischen früher Traumatisierung und dem habituellen Umgang mit Stress in der Kontrollstichprobe wurde für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen jeweils überprüft, inwiefern sich Traumatisierte von Nichttraumatisierten hinsichtlich ihres Copingverhaltens (SVF-Skalenmittel: positiv und negativ) unterscheiden. Auch hier kam wegen ungleich großen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz (s. Anh. 13 bis 16). In der Patientenstichprobe gab es keinerlei Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einem bestimmten Trauma oder Traumatisierung im Allgemeinen.

Die Ergebnisse für die Kontrollstichprobe zeigen, dass gesunde Personen mit irgendeinem frühen Trauma (N = 13, mittlerer Rang = 18,08) verglichen mit Personen, die nicht traumatisiert sind (N = 33, mittlerer Rang = 25,64), auf Trendniveau weniger positive Stressverarbeitungsstrategien anwenden (U = 144,00, p = 0.085, r = -0,25). Demgegenüber scheinen traumatisierte Personen (N = 13, mittlerer Rang = 30,83) im Vergleich zu nichttraumatisierten Personen (N = 33, mittlerer Rang = 20,79) häufiger maladaptive Copingstrategien (U = 125,00, p = 0.029, r = -0,32) zu nutzen. Hinsichtlich bestimmter Traumata ziehen gesunde Personen mit emotionalen Missbrauchserfahrungen (N = 7, mittlerer Rang = 32,86) verglichen mit Personen, die keinen emotionalen Missbrauch erlebten (N = 40, mittlerer Rang = 22,45) auf Trendniveau häufiger dysfunktionale Copingstrategien (U = 78,00, p = 0.064, r = -0,27) heran. Zudem neigen emotional vernachlässigte Personen (N = 11, mittlerer Rang = 30,73) stärker als Personen, die in Kindheit bzw. Jugend keine emotionale Vernachlässigung erfuhren (N = 35, mittlerer Rang = 21,23), zu maladaptiver Stressverarbeitung (U = 113,00, p = 0.040, r = -0,30). Tabelle 53 gibt eine Übersicht über die Unterschiede zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Personen innerhalb beider Stichproben.

Tabelle 53. Übersicht – Unterschiede zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Personen hinsichtlich der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien in beiden Stichproben

	Traumatisierte Patienten verwenden im Vergleich zu nichttraumatisierten Patienten...	Traumatisierte, gesunde Kontrollprobanden verwenden im Vergleich zu nichttraumatisierten gesunden Kontrollprobanden...
Bei emotionalem Missbrauch	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	↑ maladaptive Stressverarbeitungsstrategien¹
Bei körperlicher Misshandlung	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	...keine unterschiedlichen Copingstrategien
Bei sexuellem Missbrauch	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	...keine unterschiedlichen Copingstrategien
Bei emotionaler Vernachlässigung	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	↑ maladaptive Stressverarbeitungsstrategien
Bei körperlicher Vernachlässigung	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	...keine unterschiedlichen Copingstrategien
Bei Traumatisierung i. A. (CTQ-Skalenmittel)	...keine unterschiedlichen Copingstrategien	↓ adaptive Stressverarbeitungsstrategien¹ ↑ maladaptive Stressverarbeitungsstrategien

Anmerkungen
1 auf Trendniveau.

8.4 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychopathologie

Im Hinblick auf die Psychopathologie von Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko wurde zwischen der Risikoausprägung (quantitativer Aspekt) und der Prodromalsymptomatik (qualitativer Aspekt), die insbesondere mithilfe von SPI-A, SOPS, PANSS und MARDS erhoben wurde, unterschieden. Die Risikoausprägung betreffend fielen gemäß der Formel von Ruhrmann et al. (2010, s. Kap. 3.8) 12 (26,1%) Patienten in die Risikoklasse 1, 22 (47,8%) Patienten in Risikoklasse 2, 9 (19,6%) Patienten in Risikoklasse 3 und nur 1 (2,2%) Patient in Risikoklasse 4. Bei zwei Patienten konnten der Risikoindex aufgrund fehlender Angaben nicht bestimmt werden (vgl. Tab. 12 in Kap. 7.3.2).

Da sich das individuelle Psychoserisiko nach Ruhrmann et al. (2010) mitunter aus einigen prädikativen Prodromalsymptomen berechnet und somit ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Höhe des Psychoserisikos und der Prodromalsymptomatik erwartet wurde (s. die Erläuterungen zu Hypothese 14), wurde zunächst überprüft, ob die interessierenden Prodromalsymptome (SOPS: positive, negative, desorganisierte Symptome; PANSS: positive, ne-

gative Symptome; SPI-A: die neun prädikativen Basissymptome), mit dem Psychoserisiko assoziiert sind. Die Korrelationsanalysen ergaben jedoch nur sehr wenige signifikante Zusammenhänge sich zwischen dem Psychoserisikoindex (Risikoklasse 1, Risikoklasse 2 sowie Risikoklasse 3 und 4 zusammengefasst) und der Symptomatik insgesamt: So korrelierte der Risikoindex lediglich positiv mit einer Verminderung des Funktionsniveaus (SOPS N6: $\rho = .430$, $p = 0.004$), der Negativsymptomatik der SOPS ($\rho = .298$, $p = 0.049$), desorganisierten Symptomatik nach der SOPS ($\rho = .404$, $p = 0.006$) sowie der Skala soziale Passivität und Apathie (PANSS N4: $\rho = .356$, $p = 0.015$).

8.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der Analysen zu etwaigen Zusammenhängen zwischen der Risikoausprägung und verschiedenen Stressaspekten wiedergegeben.

8.4.1.1 Cortisolsekretion und Psychoserisiko

Das individuelle Psychoserisiko in Form des metrischen Risikoscores war – ähnlich wie AUC_G , AUC_1 und $MnInc$ – signifikant mit dem Alter in der Patientenstichprobe assoziiert ($r = -.414$, $p = 0.005$), so dass es das Alter als Kontrollvariable in Partialkorrelationen zu berücksichtigen galt. Die Korrelationsanalysen ergaben, dass ein zunehmendes Psychoserisiko signifikant mit einem Anstieg in der AUC_G ($r = .376$, $p = 0.013$) einhergeht. Darüber hinaus ergab sich auf Trendniveau ein positiver Zusammenhang zwischen der AUC_1 und dem Psychoserisiko ($r = .259$, $p = 0.093$) (s. Tab. 54).

Mit einem N von 41 war die Stichprobe zu klein, um mit einem Effekt von $r = 0,38$ eine Teststärke von 80% zu erreichen. Dazu hätte die Effektstärke in der Stichprobe $r = 0,41$ betragen müssen.

Tabelle 54. Zusammenhang zwischen dem individuellen Psychoserisiko und der Cortisolsekretion innerhalb der Patientenstichprobe

	Individuelles Risiko
Baselinecortisol (N=44)	$r = .230, p = 0.133$
AUC_G¹ (N=41)	$r = .376,^* p = 0.013$
AUC_I¹ (N=41)	$r = .259, p = 0.093$
MnInc¹ (N=41)	$r = .108, p = 0.491$

Anmerkungen.

¹ Partialkorrelation mit Alter als Kontrollvariable.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Patienten mit einem niedrigen Psychoserisiko (Risikoindex 1 und 2 zusammengefasst: N = 33) von Patienten mit niedrigem Psychoserisiko (Risikoindex 3 und 4 zusammengefasst: N = 10) hinsichtlich ihrer HHNA-Aktivität unterscheiden. Aufgrund ungleich großer Stichproben musste auf eine Kovarianzanalyse (mit der Kovariate Alter) verzichtet und stattdessen für alle Berechnungen auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen werden. Dieser ergab jedoch keinerlei signifikante Gruppenunterschiede (s. Tab. 55).

Tabelle 55. Gruppenvergleich zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Psychoserisiko hinsichtlich der vier Cortisolparameter

	Patienten mit niedrigem Risiko	Patienten mit hohem Risiko	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Baselinecortisol	20,32	27,55	U = 109,50, p = 0.111, r = -0,24
AUC_G	20,45	27,10	U = 114,00, p = 143, r = -0,22
AUC_I	21,73	22,90	U = 156,00, p = 796, r = -0,04
MnInc	23,03	18,60	U = 131,00, p = 328, r = -0,15

Anmerkungen. Mittlere Ränge hinsichtlich der vier Cortisolparameter.

8.4.1.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Psychoserisiko

Weiterhin wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem individuellen Psychoserisiko (unter Einbeziehung der gesunden Kontrollgruppe als Risikogruppe 0) und der subjektiv erlebten Belastung durch alltägliche Stressoren besteht. Da die subjektive Alltagsbelastung in der Gesamtstichprobe signifikant mit dem Rauchstatus korrelierte ($r = .285, p = 0.011$) und

zudem Raucher einen signifikant höheren Risikoindex aufwiesen als Nichtraucher ($U = 462,50$, $p = 0.001$) wurde hier eine partielle Rangkorrelation nach Spearman-Brown unter Kontrolle des Rauchstatus bestimmt. Die partielle Rangkorrelation ergab, dass die Belastung durch Alltagsstress unter Einschluss der Kontrollprobanden (Risikoklasse 0) und Kontrolle des Rauchstatus signifikant mit dem Psychoserisikoindex assoziiert war ($\rho = .434$, $p = 0.00$). Wurde hingegen der Zusammenhang zwischen dem intervallskalierten Risikoscore und der Alltagsbelastung lediglich innerhalb Patientenstichprobe (in der die Alltagsbelastung nicht mit dem Rauchstatus assoziiert ist) ohne Berücksichtigung der Kontrollprobanden bestimmt, zeigte sich hingegen ein schwacher, nicht signifikanter negativer Zusammenhang ($r = -.293$, $p = 0.104$, $N = 32$).

Dabei war die Stichprobe zu klein, um mit einer Effektstärke von $r = 0,29$ eine Power von 80% zu erzielen. Dafür hätte die Stichprobe mindestens $N = 100$ betragen müssen.

Darüber hinaus belegte eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit der subjektiven Belastung durch Alltagsstress als abhängige Variable und dem Erkrankungsrisiko (vierstufig) sowie dem Rauchstatus als unabhängige Variablen (zweistufig) einen Haupteffekt für das Erkrankungsrisiko ($F(3,68) = 6,825$, $p < 0.001$) (s. Tab. 56). Paarweise Vergleiche korrigiert nach Bonferroni ergaben sowohl für die Risikoklasse 1 ($p = 0.002$) als auch die Risikoklasse 2 ($p = 0.002$) eine signifikant größere Alltagsbelastung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Des Weiteren wiesen weder die Risikogruppen 1 bis 3 untereinander noch Risikogruppe 3 und Kontrollprobanden signifikante Unterschiede in der subjektiven Belastung durch alltäglichen Stress auf. Demnach war insbesondere das psychoseferne Prodrom mit einer größeren subjektiven Alltagsstressbelastung (im Vergleich zu gesunden Personen) assoziiert. Bei einem $N = 76$ lag das partielle η^2 der ANOVA für das Erkrankungsrisiko bei 0,23 (umgewandelt in das Effektstärkenmaß: $f = 0,55$). Die Power war mit 34,3% gering.

Tabelle 56. Vergleich der vier Psychoserisikogruppen hinsichtlich der subjektiven Alltagsstressbelastung

	Risiko- klasse 0 (N=45)	Risiko- klasse 1 (N=9)	Risiko- klasse 2 (N=17)	Risiko- klasse 3 + 4 (N=5)	F(df, df_{err}), p-Wert, partielles η^2, Effektstärke (f)
ABF	2,12 +- 0,79	3,32 +- 0,80	3,28 +- 1,08	2,93 +- 0,96	F(3, 68) = 6,825**, p < 0.001 $\eta^2 = 0,23$, f = 0,55

Anmerkungen. M und SD der subjektiven Alltagsstressbelastung, Risikoklassen 3 und 4 zusammengefasst.

8.4.1.3 Traumatische Erfahrungen in der Kindheit bzw. Jugend und Psychoserisiko

Für die Patientenstichprobe wurde darüber hinaus überprüft, ob Patienten mit frühen traumatischen Erlebnissen möglicherweise ein tendenziell höheres Psychoserisiko aufweisen als nicht-traumatisierte Patienten. Dazu wurde bei fehlender Normalverteilung mit der Spearman-Brown-Rangkorrelation ausgewertet. Die Analyse erbrachte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Psychoserisiko und früher Traumatisierung (s. Tab. 57)

Um bei einer Stichprobe von $N = 32$ eine Power von 80% zu erzielen, wäre eine Effektstärke von $r = 0,46$ erforderlich gewesen. Die Effektstärken lagen jedoch allesamt deutlich darunter.

Tabelle 57. Zusammenhänge zwischen der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung und dem Psychoserisikoscore nach Ruhrmann et al. (2010) innerhalb der Patientenstichprobe ($N = 33$)

	r bzw. ρ, p-Wert
Emotionaler Missbrauch	$r = -.111, p = 0.539$
Körperliche Misshandlung	$\rho = -.024, p = 0.895$
Sexueller Missbrauch	$\rho = .144, p = 0.425$
Emotionale Vernachlässigung	$r = -.259, p = 0.146$
Körperliche Vernachlässigung	$\rho = -.164, p = 0.363$
Skalenmittel über die fünf Traumaskalen	$r = -.140, p = 0.437$
Inkonsistenzerfahrung¹	$r = -.077, p = 0.673$
Bagatellisierung/Verleugnung	$\rho = .208, p = 0.246$

Anmerkungen.
1 $N = 32$.

Darüber hinaus wurde zum Vergleich der drei Patienten-Risikoklassen (Risikoklasse 1, 2 sowie 3 und 4 zusammengefasst) hinsichtlich verschiedener Kindheitstraumata eine Varianzanalyse bzw. bei fehlender Normalverteilung der Kruskal-Wallis-H-Test angewendet. Die Analyse erbrachte jedoch keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Risikoklassen.

A priori Analysen ergaben, dass zur Erreichung einer Power von 80% bei einem $N = 33$ eine Effektstärke von mindestens $f = 0,57$ erforderlich gewesen wäre. Die Effektstärken lagen jedoch jeweils allesamt darunter (s. Tab. 58).

Tabelle 58. Vergleich der drei Psychoserisikoklassen hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung innerhalb der Patientenstichprobe (N = 33)

	Risikoklasse 1 (N=9)	Risikoklasse 2 (N=17)	Risikoklasse 3 + 4 (N=7)	F(df, df _{err}), p-Wert, partielles Eta ² , Effektstärke (f)
Emotionaler Missbrauch	12,44 +- 5,92	11,35 +- 5,07	11,29 +- 4,11	F(2, 30) = 0,153, p = 0.859, Eta ² = 0,02, f = 0,15
Körperliche Misshandlung	7,56 +- 5,50	6,35 +- 2,43	6,86 +- 3,08	F(2, 30) = 0,323, p = 0.726 Eta ² = 0,02, f = 0,15
Sexueller Missbrauch ¹	16,28	17,85	15,86	$\chi^2(2) = 0,496$, p = 0.780 Effektstärke = 0,12
Emotionale Vernachlässigung	13,67 +- 3,94	12,41 +- 5,79	10,57 +- 5,00	F(2, 30) = 0,700, p = 0.504 Eta ² = 0,01, f = 0,12
Körperliche Vernachlässigung	7,56 +- 3,05	8,29 +- 3,55	7,43 +- 3,16	F(2, 30) = 0,235, p = 0.792 Eta ² = 0,01, f = 0,12
CTQ- Skalenmittel	9,33 +- 3,49	8,96 +- 2,86	8,57 +- 3,08	F(2, 30) = 0,120, p = 0.887 Eta ² = 0,01, f = 0,009
Inkonsistenz- erfahrung ²	13,56 +- 5,66	11,44 +- 4,41	13,86 +- 4,47	F(2, 30) = 0,741, p = 0.485 Eta ² = 0,05, f = 0,22
Bagatellisierung/ Verleugnung ¹	14,72	16,41	21,36	$\chi^2(2) = 3,273$, p = 0.195 Effektstärke = 0,31

Anmerkungen. M und SD der jeweiligen Traumatisierung, Risikoklassen 3 und 4 zusammengefasst

¹ Mittlere Ränge, $\chi^2(df)$, p-Wert und Effektstärke ($\sqrt{\chi^2/N}$) des Kruskal-Wallis-H-Tests

² N = 32.

8.4.1.4 Habituelle Stressverarbeitung und Psychoserisiko

Um weiterhin zu überprüfen, inwiefern das individuelle Psychoserisiko mit der Anwendung spezifischer Stressverarbeitungsstrategien assoziiert ist, wurden Korrelationen zwischen dem Risikoscore nach Ruhrmann et al. (2010) und den Skalen des SVF120 bestimmt (s. Anh. 17). Es zeigten sich jedoch keinerlei signifikante Korrelationen zwischen der Risikoausprägung und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien. Lediglich die singuläre Strategie „Aggression“ ging auf Trendniveau mit einem geringeren Psychoserisiko einher ($r = -.327$, $p = 0.072$, $N = 31$). Die übrigen Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = -.079$, $p = 0.664$ und $r = .171$, $p = 0.351$ für die einzelnen Positivstrategien und zwischen $r = -.177$, $p = 0.333$ und $r = .185$, $p = 0.302$ für die einzelnen Negativstrategien. Auch gab es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Psychoserisiko und den beiden Skalenmitteln des SVF (SVF-positiv: $r = .056$, $p = 0.760$, $N = 32$; SVF-negativ: $r = .082$, $p = 0.674$, $N = 29$).

Bei einem Stichprobenumfang von $N = 30$ war eine Effektgröße von $r = 0,47$ notwendig, um eine Power von 80% zu erzielen. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch ohnehin allesamt darunter.

8.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik

In einem letzten Auswertungsschritt wurde untersucht, ob und inwiefern Zusammenhänge zwischen der Prodromalsymptomatik auf der einen Seite und der Cortisolsekretion, der subjektiven Alltagsstressbelastung, traumatischen Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend sowie der habituellen Stressverarbeitung auf der anderen Seite bestehen. Als Prodromalsymptome wurden herangezogen:

- (1) Die neun COGDIS, die Skalensumme über diese neun Basissymptome, die zehn ausgewählten dissoziativen Symptome und die Skalensumme über diese zehn dissoziativen Symptome des SPI-A (s. Kap. 7.6.1.1),
- (2) die fünf positiven (s. Kap. 7.6.1.2) und die sechs negativen Symptome (N1 - soziale Isolation oder Rückzug, N2 - Antriebsschwäche, N3 - verminderter Ausdruck von Emotionen, N4 - vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst, N5 - verringerte gedankliche Vielfalt, N6 - Verminderung des Funktionsniveaus) der SOPS sowie ihre jeweilige Skalensumme (Subskala „Positivsymptomatik“ und Subskala „Negativsymptomatik“),
- (3) die sieben positiven (P1 - Wahnideen, P2 - Formale Denkstörungen, P3 - Halluzinationen, P4 - Erregung, P5 - Größenideen, P6 - Misstrauen/Verfolgungsideen, P7 - Feindseligkeit) und die sieben negativen Symptome (N1 - Affektverflachung, N2 - Emotionaler Rückzug, N3 - mangelnder affektiver Rapport, N4 - Soziale Passivität und Apathie, N5 - Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, N6 - Mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, N7 - Stereotype Gedanken) der PANSS sowie ihre jeweilige Skalensumme (Subskala „Positivsymptomatik“ und Subskala „Negativsymptomatik“)
- (4) die Depressivität (Summenscore der MADRS).

Des Weiteren wurden die folgenden Skalensummen in den Analysen berücksichtigt:

- (1) Die Subskala „desorganisierte Symptome“ und die Subskala „generelle Symptome“ (vgl. Kap. 4.11.3) der SOPS (Miller et al., 1999; McGlashan et al., 2001) sowie
- (2) die Subskala „generelle Symptome“ der PANSS (vgl. Kay et al., 1987).

8.4.2.1 Cortisolsekretion und Prodromalsymptomatik

Hinsichtlich eines potentiellen Zusammenhangs zwischen der Cortisolsekretion und der Symptomatik von Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, wurden Korrelationsanalysen berechnet. Dabei wurde zur Erfassung der Symptomatik zunächst auf die beiden Skalen des SPI-A („prädikative Basissymptome“ und „dissoziative Symptome“) sowie die Skalen von SOPS und PANSS zurückgegriffen. Sowohl die Skala „dissoziative Symptome“ als auch die Skalen der PANSS zur Positiv- und Negativsymptomatik waren nicht normalverteilt. Durch Log-Transformation konnte lediglich bei der Skala „Positivsymptomatik“ der PANSS eine Normalverteilung erzielt werden. Bei den beiden anderen Skalen musste der Zusammenhang mit der Cortisolsekretion daher nonparametrisch betrachtet werden. Da sowohl der MnInc als auch die desorganisierten Symptome der SOPS ($r = -.403$, $p = 0.010$) signifikant mit der Schlafdauer assoziiert waren, wurde hier eine Partialkorrelation mit „Schlafdauer“ als Kontrollvariable durchgeführt. Insgesamt ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der Prodromalsymptomatik. Ebenso korrelierte auch die Depressivität nach MADRS nicht mit den Cortisolparametern (s. Tab. 59).

Um eine Power von 80 % zu erreichen, war eine Effektstärke von mindestens $r = 0,40$ erforderlich. Die gefundenen Effektgrößen lagen jedoch allesamt deutlich darunter.

Tabelle 59. Zusammenhänge zwischen Prodromalsymptomatik und Cortisolsekretion

	Baseline-cortisol	AUC _G	AUC _I	MnInc
Prädikative Basissymptome nach SPI-A, N=45	r = -.092 p = 0.548	r = -.061 p = 0.688	r = .003 p = 0.985	r = .056 p = 0.716
Dissoziative Symptome nach SPI-A, N=44	ρ = -.151 p = 0.329	ρ = -.109 p = 0.482	ρ = -.031 p = 0.841	ρ = .101 p = 0.514
Positivsymptome nach SOPS, N=45	r = -.064 p = 0.676	r = .016 p = 0.916	r = .107 p = 0.485	r = .104 p = 0.498
Negativsymptome nach SOPS, N=44	r = .087 p = 0.574	r = -.035 p = 0.822	r = -.140 p = 0.366	r = .212 p = 0.166
Desorganisierte Symptome nach SOPS, N=44	r = -.200 p = 0.193	r = -.156 p = 0.311	r = -.003 p = 0.982	r ¹ = -.098 p = 0.552
Generelle Symptome nach SOPS, N=44	r = .171 p = 0.268	r = .079 p = 0.612	r = -.064 p = 0.677	r = -.151 p = 0.328
Skalensumme SOPS N=44	r = .054 p = 0.729	r = -.015 p = 0.920	r = -.070 p = 0.654	r = -.136 p = 0.378
Positivsymptome nach PANSS, N=44	r = -.120 p = 0.439	r = -.019 p = 0.903	r = .117 p = 0.449	r = .131 p = 0.397
Negativsymptome nach PANSS, N=44	ρ = .017 p = 0.913	ρ = -.051 p = 0.744	ρ = -.146 p = 0.346	ρ = -.201 p = 0.191
Generelle Symptome nach PANSS, N=44	r = .019 p = 0.900	r = .045 p = 0.773	r = .055 p = 0.722	r = .024 p = 0.877
Skalensumme PANSS N=44	r = -.069 p = 0.657	r = -.033 p = 0.832	r = .040 p = 0.797	r = .027 p = 0.862
Depressivität (MADRS-Summenscore), N=46	r = .180 p = 0.230	r = .068 p = 0.653	r = -.087 p = 0.567	r = -.191 p = 0.204

Anmerkungen:

1 Partialkorrelation mit Schlafdauer als Kontrollvariable.

Auch wenn die Korrelationsanalyse auf Ebene der Skalensummen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Cortisolsekretion ergab, wurden die Zusammenhänge dennoch zu explorativen Zwecken auch auf Einzelsymptom-Ebene (zehn dissoziative Symptome des SPI-A, neun prädikative Basissymptome des SPI-A, fünf Positiv- und fünf Negativsymptome der SOPS, sieben Positiv- und sieben Negativsymptome der PANSS) betrachtet. Bis auf vier (SOPS: P4 – Abweichungen in der Wahrnehmung, N2 – Antriebsschwäche und N6 – Verminderung des Funktionsniveaus; SPI-A: C3 – Gedankenblockaden) erwiesen sich alle Variablen in der Patientenstichprobe als nicht normalverteilt, so dass hauptsächlich

Rangkorrelationen nach Spearman-Brown bestimmt wurden. Tabelle 58 zeigt der Übersichtlichkeit halber lediglich diejenigen Zusammenhänge, die das Signifikanz- oder Trendniveau erreichten: Es zeigten sich sowohl für das Baselinecortisol als auch für die AUC_G jeweils eine signifikante negative Korrelation mit „mehr umschriebenen Schmerzempfindungen“ (SPI-A E2: Baselinecortisol: $\rho = -.308$, $p = .042$; AUC_G : $\rho = -.356$, $p = .018$) sowie den Positivsymptomen „Formale Denkstörungen“ (PANSS P2: Baselinecortisol: $\rho = -.339$, $p = .024$; AUC_G : $\rho = -.343$, $p = .023$) und auf Trendniveau mit „Konzeptueller Desorganisation“ (SOPS P5: Baselinecortisol: $\rho = -.272$, $p = .071$; AUC_G : $\rho = -.292$, $p = .052$). Darüber hinaus korrelierte das Baselinecortisol auf Trendniveau positiv mit „Fesselung und Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails“ (SPI-A O7, $\rho = -.271$, $p = .072$). Die AUC_I korrelierte zudem signifikant negativ mit „somatopsychischer Depersonalisation“ (SPI-A F6, $\rho = -.299$, $p = .048$) und auf Trendniveau mit „vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst“ (SOPS N4, $\rho = -.254$, $p = .096$) sowie signifikant positiv mit „Verlust automatischer Fertigkeiten“ (SPI-A O11: $\rho = -.298$, $p = .049$). Schließlich war der MnInc signifikant positiv mit „Derealisation“ (SPI-A O8: $\rho = -.349$, $p = .020$) und „Verlust automatischer Fertigkeiten“ (SPI-A O11: $\rho = -.300$, $p = .048$) assoziiert und korrelierte auf Trendniveau negativ mit „vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst“ (SOPS N4: $\rho = -.287$, $p = .059$). (Für die in Tab. 60 nicht aufgeführten Symptome des SPI-A, der SOPS, PANSS und MADRS fanden sich dementsprechend keine signifikanten Zusammenhänge mit der Cortisolsekretion.)

Bei einem Stichprobenumfang von $N = 45$ war eine Effektstärke von $r = 0,40$ erforderlich, um eine Power von 80% zu erreichen. Die Effektstärken lagen jedoch allesamt darunter. Damit bereits ein mittlerer Effekt eine Teststärke von 80% erzielt, wäre ein Stichprobe mit einem $N = 82$ erforderlich gewesen.

Tabelle 60. Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und Cortisolsekretion

	ρ, p-Wert
Baselinecortisol	
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=45)	$\rho = -.272$, $p = 0.071$
PANSS P2: Formale Denkstörungen (N=44)	$\rho = -.339^*$, $p = 0.024$
SPI-A O7: Fesselung und Bannung durch optische Wahrnehmungsdetails (N=45)	$\rho = .271$, $p = 0.072$
SPI-A E2: mehr umschriebene Schmerzempfindungen (N=44)	$\rho = -.308^*$, $p = 0.042$
AUC_G	
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=45)	$\rho = -.292$, $p = 0.052$
PANSS P2: Formale Denkstörungen (N=44)	$\rho = -.343^*$, $p = 0.023$
SPI-A E2: mehr umschriebene Schmerzempfindungen (N=44)	$\rho = -.356^*$, $p = 0.018$
AUC₁	
SPI-A F6: somatopsychische Depersonalisation (N=44)	$\rho = -.299^*$, $p = 0.48$
SPI-A O11: Verlust automatischer Fertigkeiten (N=44)	$\rho = .298^*$, $p = 0.049$
SOPS N4: Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst (N=44)	$\rho = -.254$, $p = 0.096$
MnInc	
SPI-A O8: Derealisation (N=44)	$\rho = .349^*$, $p = 0.020$
SPI-A O11: Verlust automatischer Fertigkeiten (N=44)	$\rho = .300^*$, $p = 0.048$
SOPS N4: Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst (N=44)	$\rho = -.287$, $p = 0.059$

8.4.2.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik

Zur Überprüfung einer etwaigen Assoziation zwischen der subjektiven Belastung durch alltägliche Ereignisse und der Prodromalsymptomatik wurden bei fehlender Normalverteilung Spearman-Brown-Rangkorrelationen berechnet. Die Korrelationsanalysen ergaben keine Zusammenhänge zwischen der über drei Tage gemittelten subjektiven Alltagsstressbelastung und den Skalensummen der verschiedenen Prodromalsymptome (s. Tab. 61).

Die Effektstärken lagen allesamt deutlich unter der für eine Power von 80% erforderlichen Effektgröße von $r = 0,45$.

Tabelle 61. Zusammenhänge zwischen Prodromalsymptomatik und subjektiver Alltagsstressbelastung

	r bzw. ρ, p-Wert
Depressivität (MADRS-Summenscore), N=34	r = -.037, p = 0.834
Prädikative Basissymptome (SPI-A), N=33	r = .186, p = 0.301
Dissoziative Symptome (SPI-A)¹, N=32	ρ = .168, p = 0.358
Positivsymptome nach SOPS, N=33	r = .239, p = 0.181
Negativsymptome nach SOPS, N=32	r = -.034, p = 0.853
Desorganisierte Symptome nach SOPS, N=32	r = .141, p = 0.442
Generelle Symptome nach SOPS, N=32	r = .057, p = 0.756
Skalensumme SOPS, N=32	r = .139, p = 0.449
Positivsymptome nach PANSS, N=32	ρ = .193, p = 0.289
Negativsymptome nach PANSS¹, N=32	ρ = -.044, p = 0.810
Generelle Symptome nach PANSS, N=32	r = -.047, p = 0.800
Skalensumme PANSS, N=32	r = .009, p = 0.962

Zudem wurden Korrelationen zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und der erlebten Belastung durch Alltagsstress berechnet. Wie bereits Kapitel 8.4.2.1 zu entnehmen ist, erwiesen sich bis auf vier Variablen alle als nicht normalverteilt. Die Analyse erbrachte hinsichtlich der Korrelation der Alltagsstressbelastung mit den insgesamt 44 interessierenden Symptomen lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen emotional neutralen Gedankeninterferenzen und der Belastung durch Alltagsstress ($\rho = .395$, $p = 0.023$). Darüber hinaus ging subjektive Alltagsstressbelastung auf Trendniveau mit einem stärkeren somatopsychischen Depersonalisationserleben ($\rho = .319$, $p = 0.075$) und weniger sozialer Passivität ($\rho = -.345$, $p = 0.053$) einher (s. Tab. 62).

Um bei einer Stichprobe mit $N = 32$ eine Teststärke von 80 % zu erzielen, wäre eine Effektstärke von $r = 0,46$ erforderlich gewesen. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch darunter.

Tabelle 62. Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und subjektiver Alltagsstressbelastung

Prodromalsymptome	ρ , p-Wert
SPI-A F6: somatopsychische Depersonalisation, N=32	$\rho = .319$, $p = 0.075$
PANSS N4: Soziale Passivität und Apathie, N=32	$\rho = -.345$, $p = 0.053$
SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken, N=33	$\rho = .395^*$, $p = 0.023$

Aufgrund der weitgehend ausbleibenden Zusammenhänge zwischen Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik wurde eine weitere Variable gebildet, die neben der Stressbelastung die *Alltagsstressreagibilität* der Patienten wiedergibt. Dazu wurden zunächst die Variablen „Alltagsstressbelastung“ und „Häufigkeit von Alltagsstressoren“ z-standardisiert ($z = (x_1 - \bar{x})/s$), um dadurch die relative Abweichung der einzelnen Werte beider Variablen von ihrem jeweiligen Mittelwert vergleichbar zu machen. Anschließend wurde die Stressreagibilität als die Differenz zwischen „Belastung durch Alltagsstress“ und „Häufigkeit von Alltagsstressoren“ bestimmt. Hohe Ausprägungen in der Variable „Stressreagibilität“ kennzeichnen somit Personen, die eine hohe Belastung angeben, aber gleichzeitig wenig Stressoren ausgesetzt waren, während Personen, die bei gleicher Belastung mehr Stressoren ausgesetzt waren, niedrigere Ausprägungen in der Stressreagibilität aufweisen. Anders als bei der subjektiven Alltagsstressbelastung, die sich aus der Summe der einzelnen Ereignisbewertungen geteilt durch die Anzahl stressreicher Ereignisse ergibt und somit beschreibt, wie belastend Personen Alltagsstressereignisse durchschnittlich bewerten, gibt die Stressreagibilität vielmehr wieder, wie sich eine bestimmte Alltagsstressbelastung mit zunehmender Anzahl von Stressoren nominal verändert, ohne dabei beide Variablen zueinander ins Verhältnis zu setzen.

Allerdings ergab auch hier die anschließende Korrelationsanalyse für Stressreagibilität und Prodromalsymptomatik (Subskalen und Einzelsymptome) – insbesondere in Anbetracht der Vielzahl der Korrelationsanalysen – keine nennenswerten Veränderungen gegenüber der Korrelation zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik (s. Tab. 63).

Tabelle 63. Zusammenhänge zwischen einzelnen Prodromalsymptomen und Stressreagibilität

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
PANSS N1: Affektverflachung, N=32	$\rho = .367$, p = 0.039
PANSS N2: Emotionaler Rückzug N=32	$\rho = .406$, p = 0.021
PANSS-Negativ , N=32	$\rho = .349$, p = 0.051
SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken, N=33	$\rho = .340$, p = 0.053
SOPS desorganisierte Symptome , N=32 ¹	r = .305, p = 0.090

8.4.2.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Prodromal symptomatik

Es wurde weiterhin untersucht, inwiefern eine frühe Traumatisierung bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit Ausprägungen in der Positiv- (nach SOPS und PANSS) bzw. dissoziativen Symptomatik (nach SPI-A) einhergehen. Da die Summe über die zehn dissoziativen Symptome des SPI-A sowie die Traumaskalen „körperliche Misshandlung“, „sexueller Missbrauch“ und „körperliche Vernachlässigung“ nicht normalverteilt waren, wurde nonparametrisch ausgewertet. Die Korrelationsanalysen ergaben keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen Traumatisierung und positiver oder dissoziativer Symptomatik (s. Tab. 64).

Es wäre eine Effektgröße von $r = 0,45$ erforderlich gewesen, um eine Power von 80 % zu erreichen. Die Effektstärken lagen allesamt darunter.

Tabelle 64. Zusammenhänge zwischen dissoziativer und Positivsymptomatik und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung

	Emotionaler Missbrauch	körperliche Misshandlung	sexueller Missbrauch	emotionale Vernachlässigung	körperliche Vernachlässigung	Trauma (Skalenmittel)
Dissoziative Symptome (SPI-A) (N=33)	$\rho = .013$ p = 0.945	$\rho = .133$ p = 0.460	$\rho = .091$ p = 0.616	$\rho = -.015$ p = 0.935	$\rho = .192$ p = 0.283	$\rho = .087$ p = 0.631
Positivsymptome (SOPS) (N=34)	r = -.018 p = .921	$\rho = .099$ p = 0.579	$\rho = -.016$ p = 0.927	r = .040 p = 0.824	$\rho = -.099$ p = 0.579	r = .076 p = 0.668
Positivsymptome (PANSS) (N=33)	r = .022 p = 0.905	$\rho = .025$ p = 0.891	$\rho = -.147$ p = 0.415	r = .063 p = 0.726	$\rho = .059$ p = 0.745	r = .096 p = 0.595

Darüber hinaus wurden explorativ auch die übrigen Symptomskalen (prädikative Basissymptome; negative, generelle und desorganisierte Symptome der SOPS; negative und generelle Symptome der PANSS; MADRS) mit einer Traumatisierung in verschiedenen Bereichen korreliert. Jedoch ergaben sich hier – mit Ausnahme des negativen Zusammenhangs auf Trendniveau zwischen generellen Symptomen der PANSS und emotionaler Vernachlässigung ($r = .302$, $p = 0.087$) – keinerlei signifikante Zusammenhänge (s. Anh. 18).

Über Korrelationsanalysen auf Ebene der Symptomskalen hinaus wurden Gruppenvergleiche zwischen Traumatisierten (in Bezug auf die fünf verschiedenen Traumata und Traumatisierung im Allgemeinen) und Nichttraumatisierten hinsichtlich einzelner Symptome bestimmt. Vor dem Hintergrund starker Abweichungen in den Gruppengrößen von Traumatisierten und Nichttraumatisierten innerhalb der Patientenstichprobe musste nonparametrisch mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet werden. Im Folgenden werden aufgrund der unübersichtlich großen Anzahl von Tests bei einer Vielzahl einzelner Prodromalsymptome (dissoziative und prädikative Basissymptome des SPI-A, Positiv- und Negativsymptomatik der SOPS und PANSS) und fünf Traumabereichen (zzgl. Traumatisierung im Allgemeinen) nur die signifikanten Gruppenunterschiede (bzw. Unterschiede auf Trendniveau) berichtet (s. Anh. 19).

Mit einer Ausnahme zeigten sich Gruppenunterschiede lediglich auf Trendniveau: So berichteten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, die sich in Kindheit und/oder Jugend emotional missbraucht fühlten, im Vergleich zu Nichttraumatisierten häufiger von „sozialem Rückzug“ nach SOPS ($U = 76,500$, $p = 0.055$, $r = -0,33$). Körperlich misshandelte Patienten gaben häufiger Mikropsien/Makropsien nach SPI-A ($U = 60,000$, $p = 0.084$, $r = -0,30$) und Abweichungen in der Wahrnehmung nach SOPS ($U = 47,000$, $p = 0.083$, $r = -0,30$) an als nicht körperlich misshandelte Patienten. Sexuell missbrauchte Patienten wiesen ebenfalls häufiger Mikropsien/Makropsien nach SPI-A ($U = 68,000$, $p = 0.018$, $r = -0,41$) und darüber hinaus auch häufiger somatopsychische Depersonalisation nach SPI-A ($U = 79,000$, $p = 0.077$, $r = -0,31$) auf sowie Wahrnehmungsveränderungen in den Bereichen Riechen, Schmecken und Fühlen nach SPI-A ($U = 79,000$, $p = 0.077$, $r = -0,31$). Auch emotional vernachlässigte Patienten zeigten Abweichungen in der Wahrnehmung nach SOPS ($U = 70,500$, $p = 0.089$, $r = -0,29$). Schließlich berichteten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, die körperlich vernachlässigt wurden, häufiger Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen nach SPI-A ($U = 92,000$, $p = 0.058$, $r = -0,33$), Makropsien/Mikropsien nach SPI-A ($U = 99,000$, $p = 0.075$, $r = -0,31$),

Störungen der rezeptiven Sprache nach SPI-A ($U = 105,500$, $p = 0.098$, $r = -0,28$) und Erregung nach PANSS ($U = 100,000$, $p = 0.086$, $r = -0,30$). Fasst man die fünf Traumabereiche zusammen, wiesen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, bei denen irgendein Trauma vorliegt, häufiger wahnhaftige Ideen nach SOPS ($U = 29,000$, $p = 0.088$, $r = -0,29$) auf.

Umgekehrt fanden sich bei Nichttraumatisierten im Vergleich zu emotional Missbrauchten ($U = 105,000$, $p = 0.057$, $r = -0,33$) und allgemein Traumatisierten ($U = 45,000$, $p = 0.083$, $r = -0,30$) häufiger Größenideen. Weiterhin berichteten nichttraumatisierte Patienten häufiger höhere Ausprägungen hinsichtlich konzeptueller Desorganisation nach SOPS ($U = 51,000$, $p = 0.072$, $r = -0,31$) als körperlich misshandelte Patienten sowie höhere Ausprägungen in formalen Denkstörungen nach PANSS ($U = 72,000$, $p = 0.098$, $r = -0,29$) als sexuell missbrauchte Patienten. Verglichen mit Patienten, die irgendein Trauma erlebt haben, gaben nichttraumatisierte Patienten auf Trendniveau häufiger Gedankendrängen/-jagen nach SPI-A ($U = 29,000$, $p = 0.072$, $r = -0,31$), Schwierigkeiten beim abstrakten Denken nach PANSS ($U = 45,500$, $p = 0.095$, $r = -0,29$) sowie häufiger mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache nach PANSS ($U = 45,000$, $p = 0.083$, $r = -0,30$) an. Zudem zeigten sie im Vergleich zu emotional Missbrauchten häufiger motorische Blockierungen nach SPI-A ($U = 105,000$, $p = 0.057$, $r = -0,33$). Tabelle 65 gibt eine Übersicht über Unterschiede in der Prodromalsymptome zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.

Bei einem Stichprobenumfang von $N = 33$ (traumatisierte Patienten: $N_1 = 29$, nichttraumatisierte Patienten: $N_2 = 4$) wäre eine Effektstärke von $r = 1,6$ erforderlich gewesen, um eine Power von 80% zu erzielen. Die gefundenen Effektstärken lagen jedoch allesamt deutlich darunter (s. Anh. 19).

Tabelle 65. Übersicht – Unterschiede in der Prodromalsymptomatik zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoseerisiko

Traumatisierte Patienten zeigen eher...	Nichttraumatisierte Patienten zeigen eher...
SPI-A	
SPI-A C4: Störungen der rezeptiven Sprache	SPI-A D3: Gedankendrängen, Gedankenjagen
SPI-A E1: Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen	SPI-A O10: Motor. Blockierungen
SPI-A F3: Mikropsien/ Makropsien	
SPI-A F6: Somatische Depersonalisation	
SPI-A O6: Wahrnehmungsveränderungen (Riechen, Schmecken, Fühlen)	
SOPS positiv/PANSS positiv	
SOPS P1: Ungewöhnliche Denkinhalte/wahnhafte Ideen	PANSS P5: Größenideen
SOPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung	SIPS/SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation
PANSS P4: Erregung	PANSS P2: Formale Denkstörungen
SOPS negativ/PANSS negativ	
SOPS N1: Soziale Isolierung/Rückzug	PANSS N5: Schwierigkeiten beim abstrakten Denken
	PANSS N6: Mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache

8.4.2.4 Habituelle Stressverarbeitung und Prodromalsymptomatik

Zur Aufdeckung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen der habituellen Nutzung bestimmter positiver oder negativer Stressverarbeitungsstrategien und der Prodromalsymptomatik bzw. depressiven Symptomen wurden bei fehlender Normalverteilung Rangkorrelationen nach Spearman-Brown bestimmt. Die Korrelationsanalyse ergab sowohl einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien und dem Summenwert der MADRS ($r = .370$, $p = 0.041$) als auch mit der Skalensumme der SOPS ($r = .393$, $p = 0.035$). Darüber hinaus gab es auf Trendniveau einen positiven Zusammenhang zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien und der Positiv- ($r = .331$, $p = 0.080$) bzw. desorganisierten Symptomatik ($r = .345$, $p = 0.062$) nach der SOPS (s. Tab. 66).

Die Stichprobe war zu klein, um mit einer mittleren Effektstärke von $r = 0,30$ eine Power von 80% zu erreichen. Bei einem N von 32 war stattdessen eine Effektstärke von mindestens $r = 0,46$ für eine Teststärke von 80% erforderlich.

Tabelle 66. Zusammenhang zwischen Prodromalsymptomatik und der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien

	SVF-positiv	SVF-negativ
MARDS	$r = -.210, p = 0.234, (N=34)$	$r = .370^*, p = 0.041, (N=31)$
Prädikative Basissymptome der (SPI-A)	$r = .061, p = 0.735, (N=33)$	$r = .281, p = 0.133, (N=30)$
Dissoziative Symptome (SPI-A)	$\rho = .067, p = 0.717, (N=32)$	$\rho = .092, p = 0.635, (N=29)$
Positivsymptome nach SOPS	$r = .096, p = 0.597, (N=33)$	$r = .345, p = 0.062, (N=30)$
Negativsymptome nach SOPS	$r = -.160, p = 0.382, (N=32)$	$r = .232, p = 0.226, (N=29)$
Desorganisierte Symptome nach SOPS	$r = -.033, p = 0.858, (N=32)$	$r = .331, p = 0.080, (N=29)$
Generelle Symptome nach SOPS	$r = -.280, p = 0.121, (N=32)$	$r = .264, p = 0.167, (N=29)$
Skalensumme SOPS	$r = -.168, p = 0.358, (N=32)$	$r = .393^*, p = 0.035, (N=29)$
Positivsymptome nach PANSS	$\rho = .148, p = 0.419, (N=29)$	$\rho = .136, p = 0.481, (N=29)$
Negativsymptome nach PANSS	$\rho = .104, p = 0.572, (N=29)$	$\rho = .030, p = 0.879, (N=29)$
Generelle Symptome nach PANSS	$r = .040, p = 0.826, (N=32)$	$r = .149, p = 0.441, (N=29)$
Skalensumme PANSS	$r = .140, p = 0.444, (N=32)$	$r = .216, p = 0.261, (N=29)$

Darüber hinaus wurde zusätzlich zu den Skalensummen auch für einzelne Prodromalsymptome (dissoziative und prädikative Basissymptome der SPI-A, Positiv- und Negativsymptome der SOPS und PANSS) überprüft, inwiefern diese mit einzelnen habituellen Stressverarbeitungsstrategien in Zusammenhang stehen. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurden Spearman-Brown-Rangkorrelationen durchgeführt. Anhang 20 stellt in Anbetracht der Vielzahl der berechneten Korrelationen zwischen den einzelnen Symptomen und den insgesamt 20 Stressverarbeitungsstrategien lediglich diejenigen Zusammenhänge dar, die zumindest Trendniveau aufwiesen.

Unter den gefundenen Korrelationen waren nur wenige Zusammenhänge, die bei einem Stichprobenumfang von $N = 32$ die erforderliche Effektstärke von mindestens $r = 0,46$ erreichten und somit eine Teststärke von mindestens 80% erzielten: Dies waren die positiven

Korrelationen zwischen „Mikropsien/Makropsien“ des SPI-A und den Positivstrategien „Herunterspielen“ ($\rho = .465$, $p = 0.006$) und „Situationskontrolle“ ($\rho = .474$, $p = 0.005$) des SVF120. Auch zeigte sich ein relevanter Effekt hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen „verringertes gedanklicher Vielfalt“ der SOPS und „Situationskontrolle“ ($\rho = .489$, $p = 0.004$), „Reaktionskontrolle“ ($\rho = .461$, $p = 0.007$) und „positiver Selbstinstruktion“ ($\rho = .461$, $p = 0.007$). Darüber hinaus war der Zusammenhang zwischen der Negativstrategie „Vermeidung“ und dem Basissymptom „Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten“ des SPI-A ($\rho = 0.550$, $p = 0.001$) sowie dem Negativsymptom „Verminderung des Funktionsniveaus“ der SOPS ($\rho = .515$, $p = 0.003$) von Relevanz. Des Weiteren ergaben sich ausreichend große die Effektstärken für den Zusammenhang zwischen der Negativstrategie „Resignation“ und der Skalensumme „generelle Symptome“ der SOPS ($r = .484$, $p = .005$) sowie für den Zusammenhang zwischen der Negativstrategie „Selbstbemitleidung“ und dem Negativsymptom „Antriebsschwäche“ der SOPS ($r = .472$, $p = 0.006$). Die übrigen Effektstärken waren allesamt kleiner als $r = 0,46$.

9. Diskussion und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beabsichtigt, einen Beitrag zum Verständnis der Bedeutung von endokrinen Prozessen, subjektiver Alltagsstressbelastung, früher Traumatisierung und Copingstrategien als jeweils einem Aspekt des Stressgeschehens für die Entwicklung und den Verlauf psychotischer Störungen zu leisten. Damit verbindet sich das Anliegen, aus den gewonnenen Erkenntnissen, soweit möglich, Implikationen für die Behandlungspraxis abzuleiten, die etwa die (Sekundär-)Prävention bzw. Frühbehandlung psychotischer Störungen betreffen.

Ausgehend von den Hypothesen (s. Kap. 6) diskutiert dieses Kapitel die in Kapitel 8 referierten Ergebnisse dieser Arbeit. Dem Aufbau des Hypothesen- und Ergebnisteils entsprechend wird zunächst der Einfluss von soziodemographischen Faktoren und Erhebungsbedingungen (als potentielle Kovariaten) auf die morgendliche Cortisolsekretion betrachtet (Kap. 9.1). Sodann folgt die Erörterung der Befunde zu den Gruppenvergleichen zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der vier interessierenden Stressaspekte (Kap. 9.2). Daran schließt eine Diskussion der Ergebnisse zu etwaigen Zusammenhängen der Stressaspekte bei Patienten und bei gesunden Personen an, wobei insbesondere Unterschiede in den assoziativen Beziehungen zwischen beiden Gruppen vor dem Hintergrund der bisherigen Forschungslage und eigenen Plausibilitätserwägungen beleuchtet werden (Kap. 9.3). Abschließend werden die Befunde für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko zu Zusammenhängen zwischen dem Stressgeschehen und der Psychopathologie – zum einen in Form des (quantitativen) Psychoserisikos und zum anderen in Form der (qualitativen) Prodromalsymptomatik – erörtert (Kap. 9.4).

9.1 Kovariaten der Cortisolsekretion

Wie in Kapitel 7.8 beschrieben, gingen in die Kovariatenprüfung nur diejenigen (potentiellen) Störfaktoren ein, die sich vor dem Hintergrund der Forschungslage oder aufgrund von Plausibilitätserwägungen als inhaltlich relevant erwiesen. Waren etwaige konfundierende Faktoren hingegen durch Instruktion (z. B. der Aufwachzeitpunkt durch die Anweisung, spätestens um 7:30Uhr aufzustehen) oder Ein-/Ausschlusskriterien der Studie (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen) kontrolliert bzw. ausgeschaltet, erübrigte es sich, ihren Einfluss auf die morgendliche

Cortisolsekretion (Baselinecortisol, AUC_G , AUC_1 , MnInc) zu untersuchen und ggf. in weiteren Analysen zu kontrollieren.

Rauchstatus:

In der Gesamtstichprobe ergaben sich für die AUC_G , die AUC_1 und den MnInc signifikante negative Zusammenhänge mit dem Rauchstatus. Auch in der Patienten- und Kontrollstichprobe waren die entsprechenden Korrelationskoeffizienten negativ, erreichten jedoch nur für Kontrollprobanden (für AUC_G AUC_1) Trendniveau. Der Befund eines negativen Zusammenhangs zwischen dem Rauchstatus und der CAR in der Gesamtstichprobe ist mit dem anderer Studien konsistent (z. B. Puddey et al., 1984; Kirschbaum et al., 1993; Pickworth et al., 1996; Frederick et al., 1998, Wüst et al. 2000a; Brenner et al., 2009). Etwa berichten Wüst et al. (2000a) einen negativen Zusammenhang zwischen dem Cortisolanstieg (MnInc) und dem Rauchstatus bei gesunden Probanden. Brenner et al. (2009) zufolge rauchen schizophrene Patienten nicht nur in der Regel häufiger als gesunde Kontrollprobanden, sondern der Rauchstatus scheint bei ihnen außerdem signifikant negativ mit der CAR (AUC_G und AUC_1 , jedoch nicht mit dem Baselinecortisol) assoziiert zu sein. Allerdings ist die bisherige Befundlage für Nikotin als einem konfundierenden Faktor der Cortisolreaktion nicht einheitlich: So beobachteten Vreeburg et al. (2009) und Kunz-Ebrecht et al. (2004b) demgegenüber einen positiven Zusammenhang zwischen der Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) und dem Rauchstatus. Ähnlich berichten auch Walker et al. (2013) für Raucher eine höhere basale Cortisolsekretion am Morgen als für Nicht-Raucher, während wieder andere Autoren keinen Einfluss des Tabakkonsums auf die CAR feststellen konnten (Pruessner et al., 1997; Edwards et al., 2001a). Auch in der vorliegenden Arbeit machen die in Bezug auf das Signifikanzniveau je nach Stichprobe unterschiedlichen Befunde deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und der Cortisolsekretion nicht eindeutig (und auch nicht für eine konkrete Richtung) belegt werden kann. Es ist daher angezeigt, dem Einfluss des Rauchstatus auf die morgendliche Cortisolsekretion auch in künftigen Studien nachzugehen, um ihn dort ggf. in den weiterführenden Analysen zu berücksichtigen.

Schlafdauer:

Da nur die Aufwachzeit, nicht aber der Zeitpunkt des abendlichen Einschlafens per Instruktion vorgegeben werden kann, war es erforderlich, den Einfluss der Schlafdauer auf die Corti-

selsekretion in Anlehnung an die bisherige Befundlage (z. B. Wüst et al., 2000a; Vreeburg et al., 2009) zu überprüfen. In der Patientenstichprobe ging ähnlich wie bei Wüst et al. (2000a) und Vreeburg et al. (2009) eine längere Schlafdauer mit einem geringeren morgendlichen Cortisolanstieg (MnInc, AUC₁ auf Trendniveau) einher. In der Gesamt- und in der Kontrollstichprobe war eine längere Schlafdauer hingegen mit einem höheren Baselinecortisol assoziiert. Darüber hinaus korrelierte in der Kontrollstichprobe auch die AUC_G signifikant positiv mit der Schlafdauer. Anders als vor dem Hintergrund der Studien von Vreeburg et al. (2009) und Wüst et al. (2000a) erwartet, zeigte sich demnach weder in der Kontroll- noch in der Gesamtstichprobe ein signifikanter negativer Zusammenhang mit den beiden Cortisolanstiegswerten (AUC₁ und MnInc). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit war allerdings der Aufwachzeitpunkt bei Vreeburg et al. (2009) und bei Wüst et al. (2000a), die ebenfalls gesunde Personen untersuchten, nicht per Instruktion festgelegt. Dies mag insofern von Bedeutung sein, als dass die Vorgabe eines frühen Aufwachzeitpunkts (hier: spätestens 7:30Uhr) möglicherweise bei einigen Personen (insbesondere bei Studenten, aus denen sich die Kontrollstichprobe maßgeblich zusammensetzte) die habituelle Schlafdauer insgesamt verkürzte. Dies legt auch der Befund der hiesigen Stichprobe nahe, dem zufolge die Teilnehmer durchschnittlich (nur) 6,86 Stunden schliefen (Patienten: M = 6,93, Min = 3,80, Max = 9,25; gesunde Probanden: M = 6,80, Min = 4,06, Max = 9,22). Denkbar wäre demnach, dass im Falle einer „gesunden“ Cortisolregulation erst eine Überschreitung des (individuell) erforderlichen bzw. üblichen Schlafbedarfs eine Abschwächung des morgendlichen Cortisolanstiegs bewirkt. Somit könnte sich der negative Zusammenhang zwischen Schlafdauer und morgendlichem Cortisolanstieg in der Patientenstichprobe daraus ergeben, dass die Vorgabe des Aufwachzeitpunkts ihre gewohnte Schlafdauer womöglich weniger beeinflusste als die der Kontrollstichprobe. So erscheint es durchaus plausibel, dass Personen mit psychischen Beschwerden ein gegenüber psychisch unauffälligen, signifikant besser gebildeten Personen abweichendes Schlafverhalten aufweisen.

Wüst et al. (2000a), die selbst bei einer großen Stichprobe gesunder Personen (N = 509) lediglich eine sehr schwache negative Korrelation zwischen Schlafdauer und CAR ($r = -.16$, $p < 0.05$) fanden, führen darüber hinaus an, dass die Schlafdauer vermutlich ohnehin nur einen zu vernachlässigenden Teil der Varianz der CAR erklärt (ebd.). Somit ist die Bedeutung der Schlafdauer als konfundierendem Faktor der morgendlichen Cortisolsekretion gegenwärtig noch nicht abschließend geklärt. Um ihren Einfluss auf die Cortisolsekretion eindeutig be-

stimmen zu können, empfiehlt es sich in künftigen Analysen etwa die Erhebungsbedingungen (z. B. Aufwachzeitpunkt) und Stichprobencharakteristik (z. B. Schlafgewohnheiten) zu berücksichtigen.

Schließlich sei in diesem Zusammenhang noch auf die Diskussion in Kap. 9.2.1 verwiesen, die sich auf den Befund bezieht, dass die Schlafdauer in der vorliegenden Gesamtstichprobe im Einklang mit Vreeburg et al. (2009) und Wüst et al. (2000a) negativ mit dem prozentualen Cortisolanstieg vom ersten zum dritten Messwert nach dem Erwachen assoziiert war, der wiederum für die Beurteilung der CAR von Relevanz ist.

Geschlecht (und hormonelle Verhütung der weiblichen Teilnehmer):

Das Geschlecht, das aufgrund des vorherigen Matchings bei Gruppenvergleichen ohnehin als Kovariate unberücksichtigt bleiben konnte, korrelierte in keiner der drei Stichproben mit der Cortisolsekretion, so dass es sich erübrigte, das Geschlecht für Analysen zu Zusammenhangsfragestellungen als Kovariate heranzuziehen. Dieser Befund ist konsistent mit dem von Edwards et al. (2001a) und Kudielka und Kirschbaum (2003), die ebenfalls keine signifikanten Geschlechtsunterschied in der Cortisolsekretion fanden. Hingegen ist er konträr zu dem von Pruessner et al. (1997, 1999) und von Wüst et al. (2000a), die berichten, dass Frauen vor der Menopause eine anhaltende und höhere CAR aufwiesen als Männer. Auch nach Vreeburg et al. (2009) haben Männer eine niedrigere AUC_1 als Frauen.

Obgleich in den vorliegenden Stichproben das Verhältnis von Frauen, die hormonell verhüten, zu denen, die nicht hormonell verhüten, vergleichbar war (9 von 16 Patientinnen und 9 von 16 Kontrollprobandinnen), wurde darüber hinaus überprüft, inwiefern die Einnahme von Kontrazeptiva die Cortisolsekretion beeinflusst. In der Gesamtstichprobe zeigte sich, wie auch in den Studien von Pruessner et al. (1997, 1999), dass die Einnahme von Kontrazeptiva mit einer geringeren Cortisolreaktion (AUC_1) einhergeht. Darüber hinaus waren auch die AUC_G und der $MnInc$ auf Trendniveau negativ mit der Einnahme von Kontrazeptiva assoziiert. Das Baselinecortisol erwies sich hingegen als unabhängig von der Anwendung der hormonellen Verhütung. Der Befund war bei Kontrollprobanden insgesamt ähnlich, während in der Patientenstichprobe kein Einfluss von Kontrazeptiva auf die Cortisolsekretion beobachtet werden konnte.

Bisher ist die Bedeutung von (Sexual-)Hormonen für die Cortisolsekretion nicht abschließend geklärt. Gegen eine eindeutig hormonelle Verursachung spricht etwa, dass die Phase des

Menstruationszyklus keinen Einfluss auf die CAR zu haben scheint (Kudielka & Kirschbaum, 2003). Zudem ist auch die Bedeutung der Geschlechtszugehörigkeit (s. o.) für die Cortisolsekretion derzeit noch unklar. Die Einbeziehung der Variable „hormonelle Verhütung“ wird demnach insbesondere für Studien relevant, die Fragestellungen speziell für Frauen formulieren und in denen Voranalysen einen Einfluss der Verhütung auf die interessierende abhängige Variable belegen. In der vorliegenden Arbeit, in der die Einnahme von Kontrazeptiva in beiden Teilstichproben gleich verteilt war, und einzelne Fragestellungen sich zudem stets auf Frauen und Männer gemeinsam bezogen, blieb der Status der hormonellen Verhütung als Kovariate unberücksichtigt.

Alter:

Während sich in der Kontrollstichprobe keinerlei und in der Gesamtstichprobe lediglich ein positiver Zusammenhang auf Trendniveau zwischen dem Alter und der AUC_1 zeigten, ging in der Patientenstichprobe ein fortschreitendes Alter mit einer höheren AUC_G , einer höheren AUC_1 und einem höheren $MnInc$ einher. Das nicht signifikante Ergebnis für die Kontroll- (und Gesamtstichprobe) ist mit bisherigen Studien zum Einfluss des Alters auf die Cortisolsekretion gesunder, erwachsener und jugendlicher Personen vereinbar (vgl. Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000a; Edwards et al., 2001a; Ellenbogen et al., 2004; Vreeburg et al., 2009). Lediglich für Personen über 75 Jahren konnte bisher ein erhöhtes Baselinecortisol und eine verminderte CAR gefunden werden (Kudielka & Kirschbaum, 2003).

Die signifikanten positiven Korrelationen zwischen Alter und Cortisolsekretion (AUC_G , AUC_1 , $MnInc$) in der Patientenstichprobe sind mit Befunden anderer Studien im Einklang, die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Alter und Cortisollevel bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko (Walker et al., 2013) bzw. Patienten mit schizotypischer Persönlichkeitsstörung (Weinstein et al., 1999) belegen. Die positiven Assoziationen lassen sich möglicherweise vor dem Hintergrund des individuellen Psychoserisikos der Patienten diskutieren, das in der vorliegende Studie negativ mit dem Alter assoziiert ist (s. Kap. 8.4.1.1). Demnach ging ein höheres Alter bei Patienten der vorliegenden Stichprobe mit einem geringeren Psychoserisiko und einer höheren Cortisolreaktion nach dem Erwachen einher. Betrachtet man beide Befunde gemeinsam, so sind sie konsistent mit Studien, die für bereits an Schizophrenie erkrankte Personen (sofern man den Ausbruch der Schizophrenie als Gipfel des Psychoserisikos

heranzieht) eine schwächere Cortisolreaktion als für gesunde Personen belegen (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a).

Im Widerspruch zu dieser Erklärung wurde jedoch des Weiteren eine positive Assoziation zwischen dem Psychoserisiko und dem Cortisolanstieg (AUC_G , AUC_1) gefunden, die auf einen mit Fortschreiten des Prodroms zunehmenden (stimulierten) Cortisolanstieg hindeutet (s. Kap. 8.4.1.1). Zudem blieb der positive Zusammenhang zwischen Alter und AUC_G ($r = .413$, $p = 0.006$), AUC_1 ($r = .416$, $p = 0.006$) bzw. $MnInc$ ($r = .343$, $p = 0.024$) im Rahmen der Kovariatenprüfung auch dann bestehen (bzw. wurde sogar noch größer), wenn der Risikoscore mithilfe von Partialkorrelationen heraus partialisiert wurde.

Es bleibt demnach zu klären, welche Ursachen der Assoziation von Alter und Cortisolsekretion zugrunde liegen. Insgesamt ist anzuraten, den Einfluss des Alters als potentielle Störvariable in künftigen Studien weiterhin zu überprüfen.

9.2 Kontrollgruppenvergleiche

Kapitel 9.2 diskutiert die Befunde zu den Gruppenvergleichen zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen hinsichtlich der erhobenen Stressaspekte (Cortisolsekretion, subjektive Alltagsstressbelastung, traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und habituelle Stressverarbeitung).

9.2.1 Die Cortisolaufwachreaktion (CAR) im Vergleich

Im Hinblick auf die CAR wurde zunächst für die Patienten- und Kontrollstichprobe überprüft, inwieweit innerhalb der ersten halben Stunde nach Erwachen eine CAR erkennbar ist. Dazu wurde in Anlehnung an Pruessner et al. (1997) und Wüst et al. (2000a) in erster Linie ein Mindestanstieg von 50% vom ersten (direkt nach Erwachen) zum zweiten Cortisolwert (30min nach Erwachen) als ein CAR-Kriterium angesetzt (vgl. Kap. 7.7.3). Auch wenn der durchschnittliche Cortisolanstieg in beiden Stichproben gemäß dem Anstiegskriterium von 50% vergleichsweise hoch war, war dieses Kriterium jedoch lediglich bei gut der Hälfte der jeweiligen Stichprobe (bei 63% der Patienten und 53,2% der gesunden Kontrollpersonen) erfüllt. Allerdings ließ sich auf Ebene der über die beiden Erhebungstage gemittelten Messwerte

feststellen, dass der zweite Messwert (30min nach dem Erwachen) in beiden Stichproben in immerhin etwa 90% der Fälle größer war als der Wert unmittelbar nach dem Erwachen.

Da im Vorfeld keine Studie ausgemacht werden konnte, die die CAR nach den in der vorliegenden Arbeit angewandten Kriterien erhob und anschließend Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko bzw. Schizophrenen auf der einen und gesunden Personen auf der anderen Seite anstellte, wurden zur Hypothesenbildung, wie in Kapitel 6 beschrieben, stattdessen Arbeiten zur stimulierten Cortisolreaktion herangezogen (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Marcelis et al., 2004; Thompson et al., 2007a; Brunelin et al., 2008; Walker et al., 2008; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a; Collip et al., 2011; Mizrahi et al., 2012; Pruessner et al., 2013). Vor dem Hintergrund der für die Prodromalphase insgesamt uneinheitlichen und für Schizophrene teils sogar gegensätzlichen Befundlage, wurde angenommen, dass sich Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Personen im Hinblick auf das Vorliegen oder die Ausprägung der CAR nicht nennenswert unterscheiden. Wie erwartet, konnte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko keine im Vergleich zu gesunden Personen in der Häufigkeit oder Ausprägung veränderte CAR nachgewiesen werden (s. Kap. 8.2.1). Diese erwartungsgemäß ausbleibenden Gruppenunterschiede lassen vermuten, dass sich Auffälligkeiten in der CAR bzw. in der stimulierten Cortisolreaktion, wie sie Studien in Form einer vergleichsweise abgeschwächten Cortisolreaktion bei Schizophrenen belegen (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Marcelis et al., 2004; Walker et al., 2008; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a), möglicherweise erst im Verlauf, das heißt mit Fortschreiten der Erkrankung, manifestieren.

Des Weiteren stellt sich in Anbetracht der Arbeiten von Wüst et al. (2000a) und Pruessner et al. (1997) die Frage, weshalb ein großer Teil der Personen beider Stichproben keinen mindestens 50%-igen Cortisolanstieg innerhalb von 30min nach dem Erwachen aufwies. Eine Erklärung ist, dass ein solches Anstiegskriterium zu streng sein könnte. Etwa geben Fries, Dettenborn & Kirschbaum (2009) in ihrem Artikel, der den gegenwärtigen Wissenstand hinsichtlich der neuronalen Regulation der CAR zusammenfasst, teils geringere Cortisolanstiege von durchschnittlich 38-75% an. Allerdings wiesen selbst gemäß einem Mindestanstieg von 38% nur 59,6% der Kontrollprobanden und 67,4% der Patienten eine CAR auf.

Nicht zuletzt ist (trotz sorgfältiger Überlegungen im Vorfeld der Datenerhebung und -aufbereitung) nicht auszuschließen, dass etwa (mitunter) methodische Gesichtspunkte bei der Speichelprobenentnahme für die insgesamt seltenere CAR eine Rolle spielen: So könnte ein

zeitliches Auseinanderfallen von Instruktion und Speichelprobenentnahme (z. B. aufgrund von terminlichen Einschränkungen einiger Studienteilnehmer) zu Erinnerungsfehlern und Noncompliance geführt haben.

Weiterhin wurde in Anlehnung an die Arbeiten um Wüst und Pruessner erwartet, dass die Cortisolsekretion vom zweiten zum dritten gemittelten Messwert wieder abnimmt (Wüst et al., 2000a) bzw. dass sich der Wert nach 60min sogar weitgehend dem Cortisollevel unmittelbar nach dem Erwachen annähert (Pruessner et al., 1997). Jedoch zeigte sich (ausgehend vom Messwert unmittelbar nach Erwachen) in beiden Stichproben auch 60min nach dem Erwachen ein ähnlich hoher mittlerer Anstiegswert wie nach 30min. Bei den Kontrollprobanden war der Anstieg von 0min zu 60min sogar durchschnittlich höher als der Anstieg von 0min zu 30min. Insgesamt war der dritte Messwert (60min nach Erwachen) bei einem beachtlichen Teil beider Stichproben (32,6% der Patienten, 42,6% der Kontrollprobanden) größer als der Wert 30min nach Erwachen. Es lässt sich somit feststellen, dass die Cortisolsekretion in den vorliegenden Stichproben anders als bei den Stichproben von Wüst und Mitarbeitern bzw. Pruessner und Mitarbeitern auch noch nach einer Stunde sehr hoch ausfiel.

Auch wenn hier der Gedanke aufkommen mag, in künftigen Studien einen weiteren Messzeitpunkt (z. B. 90min nach Erwachen) hinzuzunehmen, stellt sich zunächst die Frage, welche Ursachen diesem Befund zugrunde liegen, zumal die Literatur vornehmlich Cortisolspitzenlevel im Zeitraum von 20 bis 45min nach dem Erwachen belegt (Chida & Steptoe, 2009). Einen Erklärungsansatz könnte die experimentelle Studie von Rea, Figueiro, Sharkey & Carskadon (2012) liefern, die unter anderem die Bedeutung des Schlaf-Wach-Rhythmus für die morgendliche Cortisolsekretion untersuchte. Die Autoren erhoben bei 25 jungen Erwachsenen (zwischen 18 und 30 Jahren) 0min, 60min, 120min, 180min und 240min nach dem Erwachen Speichelcortisol und zeigten, dass die AUC dieser fünf Messungen bei Personen mit einem (experimentell herbeigeführten) regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus niedriger ist als bei Personen mit einem hinsichtlich beruflich-schulischer Pflichten ungünstigen Schlaf-Wach-Rhythmus. Ähnlich war in der vorliegenden insgesamt jungen (Gesamt-)Stichprobe (vgl. Kap. 7.7.2.4) mit einer (eher kurzen) durchschnittlichen Schlafdauer von $M = 6,86$ ($Min = 3,80$, $Max = 9,25$) eine kürzere Schlafdauer (und damit vermutlich ein ungünstigeres Schlaf-Wach-Verhältnis) mit einem höheren Cortisolanstieg 60min nach dem Erwachen assoziiert ($\rho = -.243$, $p = 0.022$, $N = 89$) – auch wenn, die Schlafdauer bei der Gesamtstichprobe nicht mit dem Cortisolanstieg nach Erwachen *insgesamt* (in Form von AUC_1 und $MnInc$) korrelierte

(vgl. Kap. 9.1). Da das Bonner Amendment einen Aufwachzeitpunkt von „spätestens 7:30Uhr“ vorgab, ist, wie bereits erwähnt, zumindest für einige Studienteilnehmer von einer (ungewohnt) kürzeren Schlafdauer aufgrund dieser Instruktion auszugehen. Schlussendlich liegt es daher nahe, für die auch noch 60min nach Erwachen hohe Cortisolsekretion bei der vorliegenden Stichprobe einen Zusammenhang mit der Studieninstruktion und dem (dadurch eventuell veränderten) Schlaf-Wach-Rhythmus einiger Teilnehmer anzunehmen. Es sei erwähnt, dass ein noch 60min nach Erwachen erhöhtes Cortisollevel keine höhere Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) nach dem Erwachen impliziert, zumal letztere unter anderem auch von der Höhe des Baselinecortisols (das bei einer kürzeren Schlafdauer in der Gesamt- und Kontrollstichprobe geringer ausfällt, s. Tab. 20 und 22 Kap. 8.1) abhängt (vgl. Kap. 7.6.2.1.1).

Schließlich kam zu explorativen Zwecken das von Wüst et al. (2000a) vorgeschlagene Kriterium eines Mindestcortisolanstiegs von 2,5nmol/l innerhalb von 30min nach dem Erwachen zur Anwendung (vgl. Kapitel 7.7.1), dem zufolge etwa je 40% der Personen beider Stichproben keine CAR aufwiesen. Da bisherige Studien jedoch oftmals unterschiedliche Wertebereiche für das Cortisollevel belegen (Pruessner et al., 1997; Garde et al., 2003; Clow et al., 2004), erscheint ein konkreter Wert als Anstiegskriterium zu starr. So sind die drei durchschnittlichen, gemittelten Cortisolwerte in den vorliegenden Stichproben jeweils etwa nur halb so hoch wie diejenigen, die Wüst et al. (2000a) für 0min, 30min und 60min nach Erwachen für gesunde Erwachsene berichten. Ein Anstieg von 2,5nmol/l in der vorliegenden Studie hat demnach (in Relation zur Cortisolsekretion zu den drei Messzeitpunkten dieser Arbeit) eine andere Bedeutung als ein 2,5nmol/l-Anstieg in der Studie von Wüst et al. (2000a).

9.2.2 Cortisolsekretion (0min/Baselinecortisol, 30min und 60min nach Erwachen sowie AUC_G , AUC_1 und MnInc)

Ein Gruppenvergleich hinsichtlich der drei gemittelten Messwerte (0min, 30min, 60min) und der wiederum daraus abgeleiteten drei Cortisolparameter (AUC_G , AUC_1 und MnInc) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Anders als für das Baselinecortisol vor dem Hintergrund einer Vielzahl von Studien mit Schizophrenen (z. B. Morphy et al., 1985; Gil-Ad et al., 1986; Sora et al., 1986; Lere et al., 1988; Altamura et al., 1989; Copolov et al., 1989; Whalley et al., 1989; Breier & Buchanan, 1992;

Monteleone et al., 1992; Plocka et al., 1992; Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008; Mondelli et al., 2010a) und einigen Studien mit Patienten im Prodromalstadium einer Psychose (Walker et al., 1996; Weinstein et al., 1999; Mittal et al., 2007; Yildirim et al., 2011; Walker et al., 2013) erwartet, hatten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko gegenüber gesunden Personen kein erhöhtes Baselinecortisol. Die ausbleibenden Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Personen sind jedoch im Einklang mit (wenigen) Studien, die ebenfalls entweder für Patienten mit genetischem Psychoserisiko (Marcelis et al., 2004; Brunelin et al., 2008) oder klinischem Psychoserisiko (Thompson et al., 2007a) keine gegenüber gesunden Personen veränderte Cortisolsekretion berichten.

Wie im vorherigen Abschnitt (Kap. 9.2.1) bereits erwähnt, legt die inkonsistente Befundlage für das Prodromalstadium die Vermutung nahe, dass Veränderungen in der HHNA-Aktivität möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt eindeutig nachweisbar werden. Mit dieser Annahme vereinbar ist, dass sich gerade für Patienten mit einem ausschließlich genetischen Risiko (Aiello et al., 2012; Day & Pariante, 2012) sowie für Patienten der vorliegenden Stichprobe, die sich größtenteils in einer frühen prodromalen Phase (Risikoklasse 1: 26,1% und Risikoklasse 2: 47,8% der Patientenstichprobe, vgl. Kap. 7.3.2) befinden, derartige Veränderungen in der Cortisolsekretion offenbar (noch) nicht konsistent abbilden lassen. Eine besondere Bedeutung des Erkrankungsstadiums (z. B. psychosenahes bzw. psychosefernes Prodrom) legen zudem die in der vorliegenden Arbeit gefundenen positiven Zusammenhänge zwischen dem Psychoserisikoscore nach Ruhrmann et al. (2010) und der Cortisolsekretion unter stimulierten Bedingungen (AUC_G , AUC_1 auf Trendniveau) nahe.

Allerdings kommt hier die Frage nach der Kausalbeziehung auf (vgl. Walker et al., 2013). Einerseits sollten nach dem Diathese-Stress-Modell biologische Stresssysteme, wie die HHNA, Prodromalsymptome bzw. das Fortschreiten des Krankheitsverlaufs triggern, andererseits stellen jedoch die Krankheit bzw. die in diesem Zusammenhang erlebten Beeinträchtigungen und Beschwerden selbst wiederum stressauslösende Erlebnisse dar, die ebenso eine Aktivierung der HHNA bewirken können (vgl. ebd.). Die Ableitung kausaler Schlussfolgerungen wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die meisten Studien, wie auch die vorliegende, lediglich korrelative Zusammenhänge zwischen (basalem) Cortisol und der Symptomschwere für Schizophrene und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko angeben (Sachar et al., 1970; Franzen, 1971; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001; Corcoran et al., 2012). Jedoch wird

etwa die Annahme, dass Veränderungen der HHNA vielmehr Ursache als Folge einer schizophrenen Störung sind, durch das Konzept der behavioural Sensitization (vgl. Kap. 4.2.2.1 und Kap. 4.2.2.1) untermauert. Es postuliert, dass die HHNA-Aktivität durch Stress (z. B. in Form von Traumatisierung) verändert wird (De Bellis et al., 1994; Heim et al., 2000; Walker et al., 2008; van Winkel et al., 2008b), wodurch sich möglicherweise wiederum die Vulnerabilität für eine Psychose im Sinne einer dopaminergen Hypersensibilität (Myin-Germeys et al., 2005; Spauwen et al., 2006) erhöht. Bereits Sachar et al. (1970) vermuteten weiterhin, dass Stress (bzw. ein erhöhtes Cortisollevel) die Ursache einer Symptomexazerbation darstellt, zumal sie in ihrer Studie mit vier jungen, schizophrenen Männern zeigen konnten, dass das Cortisollevel unmittelbar vor einer psychotischen Episode höher war, als das in Phasen der Remission. Außerdem deuten Studien, die eine Erhöhung der Dopaminaktivität durch Aktivierung der HHNA belegen (Schatzberg, Rothschild, Langlais, Bird & Cole, 1985; van Craenenbroeck, Bosscher, Berghe, Vanhoenacker & Haegeman, 2005; Keller, Flores, Gomez, Solvason, Kenna, Williams et al., 2006; Wand et al., 2007; Pruessner, Dedovic, Pruessner, Lord, Buss, Collins et al., 2010), darauf hin, dass die HHNA-Aktivität und eine psychotische Entwicklung über vorübergehende Effekte auf das Dopaminsystem miteinander verknüpft sind (Walker et al., 2013). Zudem zeigen Verlaufsmessungen von Cortisol und Symptomatik für erstgradige Verwandte psychotischer Personen einen Zusammenhang zwischen einer Zunahme im psychotischen Erleben und einem Anstieg im Cortisol (Collip et al., 2011). Nach genetischen Gesichtspunkten gibt es darüber hinaus Hinweise, dass die HHNA-Aktivität die Vulnerabilität für eine psychotische Störung begünstigt (vgl. Walker et al., 2013). Etwa ist auch das Prodromalstadium mit verschiedenen Hirnveränderungen (z. B. in der grauen Substanz) assoziiert (Witthaus et al., 2008; Jacobson et al., 2010; Gothelf et al., 2011; Jung et al., 2011; vgl. Kap. 4.1.1.1), was darauf hindeutet, dass ein abnormes Cortisollevel möglicherweise Einfluss auf die Genexpression hat (vgl. Walker et al., 2013). Ebenso ist denkbar, dass einerseits Risikopatienten „Vulnerabilitätsgene“ besitzen, die durch eine erhöhte Cortisolsekretion getriggert werden oder dass andererseits Gene, die den Cortisolmetabolismus determinieren, zu den Risikogenen für psychotische Störungen zählen (vgl. ebd.; Steen et al., 2010). Nicht zuletzt gehen Studien der Frage nach, ob möglicherweise das komplexe Zusammenspiel von Cortisol und Rezeptoren, wie das zwischen Cortisol und GC- und MC-Rezeptoren sowie Genen zur Expression der Rezeptoren (Lee, Choi, Kwon, Morita & Her, 2009; Sinclair, Webster, Wong & Weickert, 2011), für die Hirnveränderungen verantwortlich sein könnte (vgl. Howell

& Muglia, 2006; Walker et al., 2013), die mitunter bei Schizophrenen nachgewiesen wurden: So konnten Studien im Gehirn von Personen mit psychotischen Störungen eine Reduktion der GC-mRNA- (Perlman, Webster, Kleinman & Weickert, 2004; Webster, Knable, Orthmann & Weickert, 2002) und MC-mRNA-Expression (Xing, Russel, Webster & Post, 2004) nachweisen sowie insbesondere eine reduzierte Anzahl von GC-Rezeptoren in Hippocampusregionen von Schizophrenen (Webster et al., 2002; Walker et al., 2008).

Betrachtet man den hiesigen Befund, dass eine erhöhte morgendliche Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) und -reaktion (AUC_1 , auf Trendniveau) bei Patienten mit einem höheren Psychoserisiko einherzugehen scheint, gemeinsam mit dem zweier Studien, wonach Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eine (im Vergleich zu gesunden Personen) erhöhte stimulierte Cortisolsekretion aufweisen (Collip et al., 2011; Mizrahi et al., 2013), mag es überraschen, dass die Cortisol(aufwach)reaktion bei bereits an Schizophrenie erkrankten Personen im Vergleich zu gesunden Personen abgeschwächt zu sein scheint (Albus et al., 1982; Breier et al. 1988; Jansen et al., 1998; Marcelis et al., 2004; Walker et al., 2008; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a). Diese für Schizophrene und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko offensichtlich (teils) gegensätzliche Befundlage lässt abermals eine besondere Bedeutung des Erkrankungsstadiums für Veränderungen der Cortisolsekretion vermuten. Hierbei erscheint relevant, dass sich der gefundene positive Zusammenhang zwischen AUC_G bzw. AUC_1 und dem Psychoserisiko im Prodromalstadium scheinbar nicht ohne Weiteres mit einer im Krankheitsverlauf zunehmenden subjektiven Alltagsstressbelastung erklären lässt, zumal die subjektive Alltagsstressbelastung in der vorliegenden Arbeit von der Psychosenähe unabhängig (bzw. wenn überhaupt, negativ damit assoziiert: $r = -.273$, $p = 0.144$) war und gleichzeitig sogar negativ mit dem Baselinecortisol, der AUC_G und der AUC_1 (auf Trendniveau) korreliert.

Über etwaige Prozesse, die möglicherweise dazu führen, dass eine mit zunehmendem Psychoserisiko stärkere stimulierte Cortisolreaktion (irgendwann) nach Erkrankung in eine schwächere Cortisolreaktion (bei Stimulation) übergehen könnte, kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Einen Ansatzpunkt bildet jedoch das in anderen Studien (nicht der vorliegenden) gefundene erhöhte unstimulierte Cortisollevel vor (Walker et al., 2010; Collip et al., 2011; Yildirim et al., 2011; Walker et al., 2013) und nach Ausbruch der Erkrankung (Ryan et al., 2004, van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008). So ist denkbar, dass Patienten in Folge einer chronischen, basalen Cortisolhypersekretion (d. h. einer unter unstimulierten Bedin-

gungen chronisch erhöhten Cortisolsekretion) mit der Zeit auf einzelne Stressoren – im Sinne einer langfristigen Downregulation – nur noch mit einer abgeschwächten Cortisolausschüttung reagieren. Aufgrund dieser Herunterregulierung der HHNA-Reaktivität können Personen, die nach einer Weile erkranken, möglicherweise nicht mehr mit einer (mit Blick auf das basale Cortisol) deutlichen Steigerung der HHNA-Aktivität „antworten“, wenn sie Stressbedingungen ausgesetzt sind. Derartige Prozesse wurden inzwischen für verschiedene Erkrankungen diskutiert (Hubert & de Jong-Meier, 1992; Fries, Hesse, Hellhammer & Hellhammer, 2005; Hek, Direk, Newson, Hofman, Hoogendijk, Mulder et al., 2013). So nehmen Hubert und de Jong-Meier (1992) an, dass ein chronisch erhöhtes Angstniveau (wobei Angst als ein psychosozialer Stressor aufgefasst werden kann) die HHNA-Aktivität herunter reguliert und sie demnach weniger empfindlich gegenüber der Stimulation durch psychologische Stressoren macht. Hiermit im Einklang konnten Hek et al. (2013) in einer aktuellen Studie für ältere Patienten mit einer langjährigen (chronischen) Angststörung eine im Vergleich zu nicht ängstlichen Personen niedrigere CAR belegen. Als eine Ursache für die Downregulierung ziehen die Autoren eine erhöhte Sensitivität gegenüber dem negativen Feedback des zirkulierenden Cortisols in Betracht (ebd.), wie es die Studie von Houshyar, Galigniana, Pratt und Woods (2001) bei Ratten acht Tage nach dem Absetzen von Morphinen (ähnlich) für ACTH belegt. Insgesamt könnte demnach eine chronische Hypersensitivität, die Studien zufolge einer psychotischen Entwicklung zugrunde liegt (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al. 2003a; Myin-Germeys et al., 2005), womöglich mit der Zeit zu einer Downregulation der HHNA-Aktivität und somit zu einer schwächeren Cortisolreaktion unter stimulierten Bedingungen führen. Es sei an dieser Stelle jedoch an die Studie von Pruessner et al. (2013) erinnert, die im Einklang mit den Befunden für Schizophrene bereits für UHR-Patienten eine abgeschwächte Cortisolreaktion (hier auf psychosozialen Stress) belegt und damit einen ersten Hinweis dafür liefert, dass eine derartige Downregulation der stimulierten Cortisolsekretion möglicherweise auch schon im späten Prodromalstadium einsetzen könnte.

Bei den ausgeführten Erklärungsansätzen handelt es sich somit teils um (noch) unbestätigte bzw. hypothetische Kausalitätsannahmen oder Plausibilitätserwägungen, die einer künftigen Absicherung durch weitere Studien bedürfen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind sie insbesondere als Denkanstöße für die weitere endokrinologische Forschungen im Rahmen von (prä-)psychotischen Störungen zu verstehen.

9.2.3 Subjektive Alltagsstressbelastung

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist, sind Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht signifikant mehr Alltagsstress ausgesetzt, sondern bewerten diesen lediglich als belastender. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Traue et al. (2000) beim Vergleich von gesunden Personen mit einer klinischen Stichprobe von Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Störungen (darunter 3% mit einer Psychose) sowie Phillips et al. (2012) in ihrer Studie mit UHR-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Zudem steht der Befund einer höheren subjektiven Stressbelastung bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose, wie bereits im vorausgehenden Abschnitt (Kap. 9.2.2) erläutert, im Einklang mit dem Konzept der behavioural Sensitization (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al. 2003a, 2005). Diesem zufolge ist der kumulative Effekt kritischer Lebensereignisse (denen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger ausgesetzt sind, vgl. Kap. 8.2.4) für die erhöhte emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren verantwortlich (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys & van Os, 2007).

9.2.4 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

Konsistent mit anderen Studien (z. B. Lysaker et al., 2001, 2005; Gearon et al., 2003; Mueser et al., 2004; Resnick et al., 2003; Larsson et al., 2013) konnte auch die vorliegende Arbeit bestätigen, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger frühen traumatischen Erfahrungen ausgesetzt waren als gesunde Kontrollprobanden – auch wenn nur ein einziger Patient tatsächlich die diagnostischen Kriterien einer (komorbiden) PTBS aufwies.

Der Zusammenhang von kritischen Lebensereignissen und der Entstehung einer Psychose wurde mitunter von Myin-Germeys und van Os (2007) als „affective Pathway to Psychosis“ beschrieben. Die Autoren postulieren, dass kritische Lebensereignisse die Stresssensitivität im Alltag erhöhen und damit die Vulnerabilität für eine Psychose determinieren (ebd.). Dabei bewirken größere Stressoren und eine daraus resultierend erhöhte Alltagsstressempfindlichkeit der Annahme nach zudem eine dopaminerge Hypersensibilität als Reaktion auf (alltägliche) Umweltreize, die ihrerseits mit einer psychotischen Entwicklung in Verbindung gebracht wird (Myin-Germeys et al., 2005; Spauwen et al., 2006, vgl. Kap. 4.1.2.2).

9.2.5 Habituelle Stressverarbeitung

Die Ergebnisse zu Gruppenunterschieden in der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien sind ebenfalls hypothesenkonform. So verwenden Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, wie erwartet, gewohnheitsmäßig signifikant mehr Negativstrategien zur Stressbewältigung als gesunde Kontrollprobanden, während gesunde Kontrollprobanden wiederum stärker zur Nutzung positiver Copingstrategien neigen als Patienten. Dieser Befund ist konsistent mit denen anderer Studien, wonach Schizophrene (Jansen et al., 1998, 2000; van den Bosch et al., 1992) und UHR-Patienten (Lee et al., 2011; Phillips et al., 2012) ineffektivere Stressverarbeitungsstrategien anwenden als gesunde Personen und die Copingmuster von UHR-Patienten denen von kürzlich an Schizophrenie erkrankten Patienten ähneln (Lee et al., 2011). Darüber hinaus sind die gefundenen Gruppenunterschiede im Einklang damit, dass Patienten, die bereits an Schizophrenie erkrankt sind, offenbar seltener auf aktive, problem- bzw. aufgabengerichtete und stattdessen vielmehr auf passive, emotionsgerichtete (z. B. Wunschdenken, Spannungsreduktion) Copingstrategien zurückgreifen als gesunde Kontrollpersonen (z. B. Böker et al., 1989; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009; Phillips et al., 2012). Insgesamt scheinen Copingfertigkeiten und Problemlösekompetenzen bei schweren psychischen Erkrankungen reduziert zu sein (Zigler & Glick, 2001).

Auch auf der Ebene einzelner Stressverarbeitungsstrategien nutzen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger maladaptive Strategien, wie „Flucht“, „soziale Abkapselung“, „gedankliche Weiterbeschäftigung“, „Resignation“, „Selbstbemitleidung“ und „Selbstbeschuldigung“. Sie tendieren demnach zu Strategien, die einerseits mit hoher Wahrscheinlichkeit negative Emotionen wie Schulgefühle, depressive Symptome, Hoffnungslosigkeit und Angst begünstigen (z. B. Selbstbeschuldigung, Resignation, Selbstbemitleidung, soziale Abkapselung) und andererseits mit ausbleibender Problemlösung bzw. fehlender Motivation zur Problembewältigung einhergehen (z. B. Flucht, Resignation). Gesunde Personen greifen hingegen habituell signifikant häufiger auf adaptive Copingstrategien wie „Bagatellisierung“, „Herunterspielen“, „Schuldabwehr“, „Ablenkung“, „Ersatzbefriedigung“, „Selbstbestätigung“, „Situationskontrolle“, „Reaktionskontrolle“ und „Selbstinstruktion“ zurück. Sie bedienen sich somit eher Strategien, die den Stressor überschaubar und überwindbar erscheinen lassen (z. B. Bagatellisieren, Herunterspielen, Selbstbestätigung), negativen Emotionen vorbeu-

gen (z. B. Schuldabwehr, Ablenkung, Ersatzbefriedigung) und darüber hinaus eine tatsächliche Bewältigung des Stressors begünstigen (z. B. Situationskontrolle, Reaktionskontrolle, Selbstinstruktion).

In Bezugs auf die singulären Strategien nutzen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger „Vermeidung“, „Aggression“ und Pharmakaeinnahme“. Kontrollprobanden geben demgegenüber signifikant häufiger ein „soziales Unterstützungsbedürfnis“ an. Die bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko seltenere Suche nach sozialer Unterstützung, die auch mit dem Befund von Phillips et al. (2012, S. 79) einer selteneren Nutzung von „social diversion“ vereinbar ist, mag auf die häufig beeinträchtigten sozialen Fertigkeiten (z. B. kommunikative Fertigkeiten) und damit auf die schwindenden sozialen Kontakte bei Schizophrenen zurückzuführen sein (vgl. auch Bellack, Morrison, Wixted & Mueser, 1990). Dass Patienten der vorliegenden Stichprobe stärker auf „Pharmakaeinnahme“ zurückgreifen, ist bei Verwendung einer gesunden und einer klinischen Stichprobe mit hoher Komorbiditätsrate wenig überraschend. Die übrigen singulären Stressverarbeitungsstrategien („Vermeidung“, „Aggression“) betreffend empfehlen Erdmann und Janke (2008) diese individuell (je nach Stichprobenbeschaffenheit), kontextabhängig (in Abhängigkeit von der vorgegebenen Stresssituation) sowie im Rahmen des gesamten Stressverarbeitungsprofils als adaptiv bzw. maladaptiv zu interpretieren. Vor dem Hintergrund der ansonsten von Patienten der vorliegenden Stichprobe gewohnheitsmäßig angewandten Copingstrategien liegt es nahe, die stärkere Neigung zu „Vermeidung“ und „Aggression“ bei ihnen ebenfalls eher im Sinne eines inadäquaten Copings aufzufassen. Zudem erscheint es plausibel, vermeidendes und aggressives Coping (z. B. aufgrund präpsychotischer Symptome, wie Misstrauen) als störungsbedingte Reaktionen auf Stress zu verstehen. Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass Phillips et al. (2012) demgegenüber keine Unterschiede in der Anwendung von Vermeidung als Copingstrategie zwischen UHR-Patienten und gesunden Personen fanden.

Lee et al. (2011) vermuten, maladaptive Stressverarbeitungsstrategien entstünden in der Prodromalphase. Sie konnten zeigen, dass negatives Coping signifikant mit der depressiven, ängstlichen und negativen Symptomatik bei UHR-Patienten assoziiert war. Mit der Annahme, die schizophrenietypische Symptomatik spiele bei der Stressbewältigung eine Rolle, ist auch der Befund von Kraemer und Schickor (1991) vereinbar, dem zufolge sich in Remission befindende weibliche Schizophrene und gesunde weibliche Kontrollprobanden hinsichtlich der Stressbewältigung kaum voneinander unterschieden. So berichten die Autoren lediglich für

vier der Stressverarbeitungsstrategien des SVF114 (soziales Unterstützungsbedürfnis, Ersatzbefriedigung, Selbstbestätigung, Pharmakaeinnahme) Gruppenunterschiede auf Trendniveau (ebd.). Demgegenüber scheint mit Abklingen der Symptomatik eine (wieder) angemessenere Form der Stressbewältigung möglich zu werden.

Ob auf der anderen Seite maladaptives Coping einen Übergang in eine Psychose begünstigt und demnach einen determinierenden Faktor für eine psychotische Entwicklung darstellt, ist anhand von Querschnittstudien nicht abschließend zu beantworten (vgl. Lee et al., 2011). Anlehnend an die Diskussion um die HHNA-Aktivität als biologischem Marker der Schizophrenie und die in diesem Zusammenhang angenommene Bedeutung kognitiver Prozessen (wie sie auch Copingprozessen zugrunde liegen) für die bei Schizophrenen veränderte Aktivierung der HHNA unter stimulierten Bedingungen (vgl. Jansen et al., 2000 bzw. s. Kap. 9.3.3), ist jedoch auch eine derartige Kausalrichtung denkbar.

Aus den Befunden zu Veränderungen in der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko lassen sich wichtige praktische Implikationen für die Behandlung dieser Patientengruppe ableiten. Sie legen nahe, dass frühzeitige und demnach bereits auf das Prodromalstadium gerichtete, (psycho-)therapeutische Interventionsmaßnahmen (z. B. in Form eines störungsspezifischen Stressbewältigungstrainings) den Krankheitsverlauf möglicherweise positiv beeinflussen können (vgl. Lee et al., 2011). Da funktionales Coping zu einer erfolgreicher Stressreduktion führt, wirkt es vermutlich darüber hinaus indirekt auch der Aggravation von (insbesondere unspezifischen) Prodromalsymptomen (z. B. ängstliche und depressive Symptome) entgegen, die ansonsten ihrerseits wiederum eine inadäquate Stressverarbeitung begünstigen könnten (ebd.).

9.2.6 Zusammenfassung – Gruppenunterschiede in den Stressaspekten

Der Vergleich zwischen Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen ergab, dass sich beide Gruppen nicht in Bezug auf die Cortisolsekretion unterschieden. Als Ursache für diesen (hinsichtlich des Baselinecortisols erwartungswidrigen) Befund wurde in erster Linie das noch frühe (psychoseferne) Prodromalstadium in Betracht gezogen. Die für Schizophrene und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko teils unterschiedlichen Befunde hinsichtlich eines gegenüber gesunden Personen veränderten, stimulierten Cortisolanstiegs be-

treffend, wurden als potentiell zugrunde liegende Mechanismen Prozesse im Sinne einer langfristigen Downregulation der HHNA-Aktivität diskutiert.

Demgegenüber ergaben sich (erwartungsgemäß) signifikante Gruppenunterschiede im Hinblick auf die subjektive Belastung durch Alltagsstress, frühe Traumata und die habituelle Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko waren demnach in der Kindheit häufiger traumatischen Erfahrungen wie Missbrauch, Misshandlung oder Vernachlässigung ausgesetzt und berichteten eine größere subjektive Alltagsstressbelastung trotz einer vergleichbaren objektiven Belastung durch alltägliche Stressoren. Des Weiteren scheinen sie hypothesenkonform stärker zur Anwendung dysfunktionaler und zudem zur Vernachlässigung funktionaler Copingstrategien zu neigen. Zur Erklärung der gefundenen Gruppenunterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung und frühen traumatischen Erfahrungen wurde auf das Konzept der behavioural Sensitization rekurriert (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al. 2003a), das die einzelnen Stressaspekte nicht isoliert betrachtet, sondern vielmehr auch Annahmen über ihre Beziehung zueinander formuliert. Indem dieses Konzept verschiedene Phasen des Wirksamwerdens der einzelnen Stressaspekte (zuerst Traumata, dann erhöhte subjektive Alltagsstressempfindlichkeit) bei der Entstehung einer psychotischen Störung postuliert, stellt es auch erste Vermutungen über etwaige Kausalbeziehungen zwischen diesen Variablen an.

Folgt man in Anlehnung an Myin-Germeys und van Os (2007) der Abgrenzung eines kognitiven von einem affektiven Pfad in eine Psychose, widmet sich die vorliegende Arbeit vornehmlich dem affektiven Pfad. Daran anknüpfend liegt es aufgrund der gefundenen Gruppenunterschiede in der Prävalenz von Kindheitstraumata und in der Ausprägung des subjektiven Alltagsstresserlebens nahe, anzunehmen, das Psychoserisiko (bzw. die Psychosevulnerabilität) innerhalb der Patientenstichprobe ergebe sich mitunter aus dem kumulativen Effekt von traumatischen Erfahrungen in der Kindheit bzw. Jugend auf die entstandene emotionale (Hyper-)Reaktivität auf alltägliche Stressoren (vgl. Abb. 5 in Kap. 4.2.2.2).

Eine Ausnahme bildet allerdings das Copingverhalten. Da es sich hierbei um die von einer Person bevorzugten Strategien zur Stressverarbeitung handelt, deren Auswahl wiederum kognitiven (Bewertungs-)Prozessen unterliegt, lassen sie sich eher dem cognitive Pathway to Psychosis zuordnen (vgl. Abb. 5 in Kap. 4.2.2.2). Nach diesem Erklärungsansatz stellen kognitive Beeinträchtigungen, die vielfach als wichtige Komponenten der Psychosevulnerabi-

lität untersucht wurden (Cosway et al., 2000; Weickert et al., 2000; Harvey et al., 2004), ebenfalls einen Endophänotypen schizophrener Störungen dar (Myin-Germeys & van Os, 2007).

Für die erhöhte emotionale Reaktivität gegenüber alltäglichen Stressoren ist möglicherweise auch eine veränderte HHNA-Aktivität (eventuell ebenfalls als Folge früher Traumatisierungen in der Kindheit) von Bedeutung (vgl. Myin-Germeys & van Os, 2007). Trotz der in der vorliegenden Arbeit ausbleibenden Gruppenunterschiede in der Cortisolsekretion unter stimulierten (AUC_G , AUC_I , $MnInc$) und unstimulierten (Baselinecortisol) Bedingungen (vgl. Kap. 8.2.2), soll zu einem späteren Zeitpunkt, und zwar vor dem Hintergrund der Korrelationsanalysen zwischen Kindheitstraumata und der Cortisolsekretion (Kap. 9.3.2), die Rolle der HHNA beim affective Pathway to Psychosis noch einmal aufgegriffen werden.

9.3 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten bei gesunden Personen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

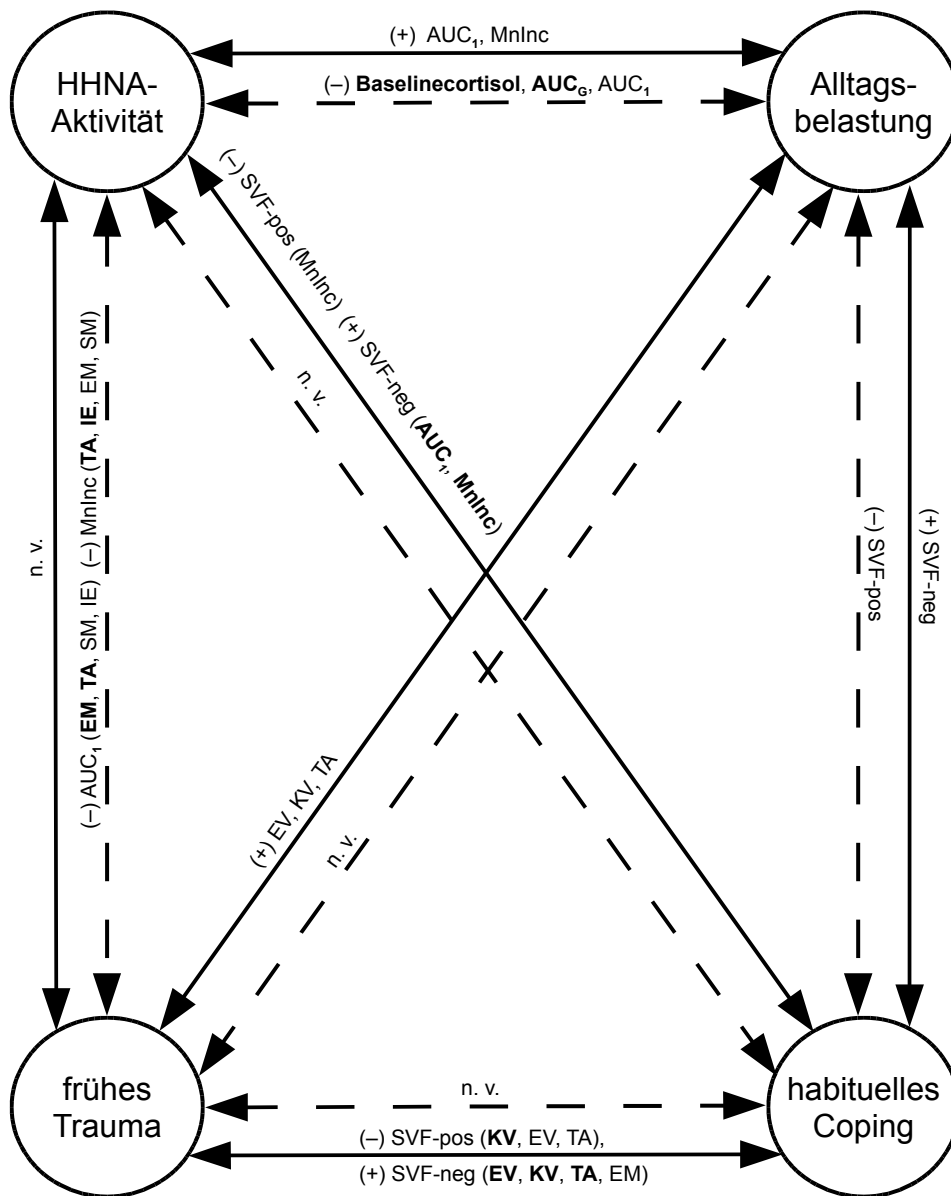
Das folgende Kapitel diskutiert die Befunde zu den Zusammenhängen verschiedener Stressaspekte für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunde Kontrollpersonen (vgl. Kap. 8.3) und versucht, diese in die bisherige (oftmals spärliche) Befundlage einzuordnen. Aufgrund der Komplexität dieser Zusammenhangsanalysen wird der Betrachtung einzelner korrelativer Befunde eine kurze Zusammenfassung hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse vorangestellt, die dann anschließend im Detail (in den Kap. 9.3.1 bis 9.3.6) – jeweils für zunächst die Kontrollstichprobe (als Referenzstichprobe) und anschließend die Patientenstichprobe – diskutiert werden:

Erwartungsgemäß gingen bei gesunden Personen eine hohe subjektive Alltagsstressbelastung (auf Trendniveau, s. Kap. 9.3.1) und die habituelle Anwendung negativer Stressverarbeitungsstrategien mit einem erhöhten Cortisolanstieg (AUC_I , $MnInc$) einher (vgl. Kap. 9.3.3). Des Weiteren war bei ihnen eine hohe Alltagsstressbelastung, wie angenommen, positiv mit traumatischen Lebensereignissen (vgl. Kap. 9.3.4) und maladaptivem Coping assoziiert (vgl. Kap. 9.3.5). Es konnte zudem bei Kontrollprobanden hypothesenkonform ein positiver Zusammenhang zwischen Traumatisierung in Kindheit und Jugend und negativen Stressverarbeitungsstrategien sowie ein negativer Zusammenhang zwischen frühen Traumaerfahrungen und adaptivem Coping nachgewiesen werden (vgl. Kap. 9.3.6). Jedoch zeigte sich bei ihnen,

anders als vermutet, kein Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und einer frühen Traumatisierung (vgl. Kap. 9.3.2).

Ebenfalls erwartungsgemäß war bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko der negative Zusammenhang zwischen traumatischen Kindheitserlebnissen und dem morgendlichen Cortisolanstieg (vgl. Kap. 9.3.2) sowie der negative Zusammenhang zwischen Alltagsstressbelastung und der Anwendung adaptiver Copingstrategien (vgl. Kap. 9.3.5). Auffällig war hingegen, dass sich bei ihnen keine klaren Assoziationen zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Stressverarbeitung (vgl. Kap. 9.3.3), zwischen Alltagsbelastung und kritischen Kindheitserlebnissen (vgl. Kap. 9.3.4) sowie zwischen traumatischen Erlebnissen und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien ergaben (vgl. Kap. 9.3.6). Zudem fiel innerhalb der Patientenstichprobe eine negative Korrelation zwischen Alltagsstressbelastung und Cortisolsekretion auf, die möglicherweise auf eine dysfunktionale HHNA-Reaktion gegenüber daily Hassles hindeutet (vgl. Kap. 9.3.1).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die wechselseitigen Zusammenhänge zwischen den vier Stressaspekten (Cortisolsekretion, subjektive Alltagsstressbelastung, frühe Traumatisierung und habituelles Coping) für die Kontrollstichprobe auf eine klare Assoziation dieser Stressvariablen untereinander hindeuten, während die Stressaspekte bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko teils anders und teils gar nicht miteinander assoziiert zu sein scheinen. Abbildung 8 gibt eine Übersicht über die im Folgenden erörterten Befunde zu den Zusammenhängen zwischen den untersuchten Stressaspekten bei der Patienten- und Kontrollstichprobe.



\longleftrightarrow	Kontrollstichprobe	EM	emotionaler Missbrauch	KV	körperliche Vernachlässigung
\longleftrightarrow	Patientenstichprobe	SM	sexueller Missbrauch	IE	Inkonsistenz-erfahrung
signifikante Korrelationen in Fettschrift	Korrelationen auf Trendniveau in Normalschrift	EV	emotionale Vernachlässigung	TA	Traumatisierung im Allgemeinen

n. v. = Korrelation nicht vorhanden

Abbildung 8: Zusammenhänge zwischen verschiedenen Stressaspekten bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen

9.3.1 Cortisolsekretion und subjektive Alltagsstressbelastung

Von der Annahme ausgehend, eine erhöhte subjektive Stressreaktivität sei mit der HHNA-Aktivität assoziiert, wurde für jede Stichprobe der Zusammenhang zwischen der Belastung durch Alltagsstress und der Cortisolsekretion untersucht.

Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe ging eine höhere subjektive Alltagsstressbelastung auf Trendniveau mit einer höheren AUC_1 und einem höheren $MnInc$ einher. Demnach war bei gesunden Personen der morgendliche Cortisolanstieg als Reaktion auf das Erwachen (tendenziell) umso stärker, je mehr sich diese subjektiv durch alltägliche Stressoren belastet fühlten. Hingegen waren bei ihnen das (unstimulierte) Baselinecortisol und die morgendliche Cortisolgesamtsekretion unabhängig von der subjektiven Alltagsstressbelastung.

Eine derartige HHNA-Aktivität kann als adäquate Stressreaktion in Form einer physiologischen Adaptionsleistung an (belastende) Zustände bezeichnet werden, wie sie in der Phylogenese zur Überlebenssicherung (durch Mobilisierung einer Kampf-Flucht-Reaktion auf bedrohliche Reize) entstanden ist (vgl. Cannon, 1975). Sie dient der Bereitstellung von (mehr) Cortisol vor der bevorstehenden Stressbewältigung und stellt eine adaptive Bewältigung sicher. Damit im Einklang konnte in einigen aktuellen Studien nachgewiesen werden, dass ein höherer morgendlicher Cortisolanstieg (AUC_1) mit weniger (affektiv) negativen Reaktionen auf Alltagsstress bei gesunden Personen einhergeht (Het & Wolf, 2007; Schlotz et al., 2008; Het et al., 2012) und dieser demnach die affektive Reaktion auf Alltagsstress zu moderieren scheint (Powell & Schlotz, 2012). Auch Powell und Schlotz (2012) interpretieren diesen Befund im Sinne einer adaptiven Funktion des morgendlichen Cortisolanstiegs, der durch Bereitstellung von Energie für die Bewältigung von Stressanforderungen eine protektive Funktion erfüllt. Er bewahrt das Individuum offenbar vor unangenehmen Gefühlen nach der Konfrontation mit dem Stressor und gewährleistet, dass damit einhergehende negative Affekte wieder abklingen (ebd.).

Patientenstichprobe

Demgegenüber war bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, die sich durch Alltagsstress subjektiv belasteter fühlten als gesunde Kontrollprobanden (vgl. Kap. 8.2.3), eine höhere sub-

jektive Belastung durch Alltagsstress negativ mit dem Baselinecortisol, der AUC_G und auf Trendniveau mit der AUC_1 assoziiert. Die negativen Assoziationen zwischen Cortisolsekretion und subjektiver Alltagsstressbelastung in der Patientenstichprobe stehen zum einen im Gegensatz zu dem Befund von Collip et al. (2011), die für Patienten mit erhöhtem genetischen Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine stärkere Cortisolreaktion auf negative alltägliche Ereignisse beobachteten. Zum anderen wäre ausgehend von Konzepten wie dem affective Pathway to Psychosis oder der behavioural Sensitization eher ein positiver Zusammenhang beider Stressvariablen zu erwarten gewesen, zumal diese Konzepte Auswirkungen des Sensitivierungsprozesses auf die HHNA-Aktivität und das Dopaminsystem annehmen (Myin-Germeys et al., 2003a, 2005; Myin-Germeys & van Os, 2007). Hinzu kommt, dass eine traumabedingte, dopaminerge Hypersensibilität gegenüber alltäglichem Stress (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al., 2003a) nach Walker und Diforio (1997) mit der HHNA-Aktivität in Wechselwirkung zu stehen scheint.

An dieser Stelle ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich von einem Sensitizationprozess ausgehend ein ähnliches Plausibilitätsproblem auch für die in anderen Studien relativ konsistent belegte, abgeschwächte (stimulierte) Cortisolreaktion bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Personen (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a) ergibt. Auch diese ist nur schwer mit dem Konzept der behavioural Sensitization vereinbar, dem zufolge sich die Sensitivität (und damit Stressreaktivität) erhöhen sollte.

Hingegen ist die abgeschwächte Cortisolreaktion mit dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen negativen Zusammenhang zwischen der Alltagsstressbelastung und der Cortisolsekretion im Einklang. Es scheint, als stünden bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose die endokrinen Prozesse nach dem Erwachen dem subjektiven Stresserleben (kognitive Bewertung der Alltagsstressoren) entgegen, da bei ihnen (anders als bei gesunden Personen) die Cortisolgesamtsekretion und der Cortisolanstieg unter hoher Alltagsstressbelastung abfallen. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko werden demnach – endokrinologisch betrachtet – *nicht* in die Lage versetzt, diesen Stressoren durch eine entsprechend stärkere physiologische Stressreaktion (i. S. einer Bereitstellung von Cortisol) entgegenzutreten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Pruessner et al. (2013): In ihrer Studie zeigten UHR-Patienten eine abgeschwächte Cortisolreaktion unter stimulierten (psychosozialen) Stressbedingungen und berichteten gleichzeitig ein höheres Stresslevel im vergangenen Jahr (ebd.). Ein erhöhtes

subjektives Stresslevel bei einer gleichzeitig abgeschwächten Cortisolreaktion in akuten Stresssituationen bewerten die Autoren als einen Hinweis auf eine „Desensitization“ der HHNA, die ihrerseits möglicherweise die Psychosensibilität erhöht (ebd., S. 83).

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass sich bei Patienten eine allgemeine Abnahme der Cortisolsekretion abzeichnet, selbst wenn eine bestimmte Situation (z. B. eine belastende Alltagssituationen) vermutlich eine Anpassungsleistung und daher einen Anstieg in der Cortisolsekretion erfordert. Dies könnte im Sinne einer dysfunktionalen HHNA-Reaktion auf Stress möglicherweise der Grund dafür sein, dass sich Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko durch alltägliche Stressoren belasteter fühlen als gesunde Personen.

Führt man diesen Gedanken weiter, so steht diese maladaptive Cortisolreaktion bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eventuell auch mit der (vergleichsweise) größeren Affinität zu dysfunktionalen Stressverarbeitungsstrategien in Zusammenhang. Auch wenn die gefundenen Korrelationen zwischen dem Cortisolanstieg (AUC_1 , $MnInc$) und negativen Stressverarbeitungsstrategien (Skalensumme) in der vorliegenden Arbeit nicht das Signifikanzniveau erreichten, deuten die negativen Vorzeichen der beiden Korrelationskoeffizienten doch einen derartigen Zusammenhang an (vgl. Tab. 37 Kap. 8.3.3). Es ließe sich demnach vermuten, dass im Prodromalstadium die für die Wahl von aktiven (bzw. funktionalen) Bewältigungsstrategien erforderliche physiologische Aktivierung ausbleibt, so dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko demzufolge zu eher passivem Coping tendieren. Konsistent mit dieser Interpretation ist auch der vorliegende Befund, dass eine hohe subjektive Alltagsstressbelastung bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ebenfalls mit weniger adaptivem Coping einhergeht (vgl. Kap. 8.3.5).

9.3.2 Cortisolsekretion und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

In Anlehnung an Studien, die eine schwächere Cortisolsekretion bei vorausgehender Traumatisierung belegen (Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1993b, 1995a, 1995b, 1998; de Kloet et al., 2007; Klaassens et al., 2010), wurde auch in der vorliegenden Arbeit für beide Stichproben untersucht, inwiefern das Vorhandensein bzw. die Ausprägung früher, kritischer Lebensereignisse mit der HHNA-Aktivität assoziiert ist.

Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe zeigten sich keinerlei signifikante Korrelationen zwischen der Cortisolsekretion und früher Traumatisierung. Allerdings ergaben Gruppenvergleiche zwischen schwer traumatisierten und nicht schwer traumatisierten Kontrollprobanden eine verminderte Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) für gesunde Personen ohne schwere Traumatisierung in Kindheit bzw. Jugend.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Forschungslage ist zu berücksichtigen, dass für die vorliegende Untersuchung psychopathologisch unauffällige Personen als Kontrollprobanden ausgewählt wurden. Mit diesem Einschlusskriterium im Einklang wiesen lediglich sechs der insgesamt 47 gesunden Probanden überhaupt eine schwere Traumatisierung auf, die zudem gemäß SKID-I des DSM-IV in keinem der Fälle von Krankheitswert (z. B. in Form einer PTBS) war. Demgegenüber beziehen sich die meisten Studien, die den Zusammenhang zwischen HHNA-Aktivität und Traumatisierung untersuchen, auf den Vergleich von PTBS-Patienten und gesunden Personen (z. B. Pitman & Or, 1990; Yehuda et al., 1990, 1991a, 1991b, 1993a, 1993b, 1995a, 1995b, 1998; Maes et al., 1998; Delahanty et al., 2000; Elzinga et al., 2003; Howell & Muglia, 2006). Die höhere AUC_G bei nicht schwer traumatisierten Personen innerhalb der Kontrollstichprobe ist daher nicht zwangsläufig als Gegenbefund zu dem der referierten Studien zu betrachten, sondern womöglich vielmehr als ein Resultat der vorliegenden Stichprobenbeschaffenheit.

Patientenstichprobe

Hingegen ergaben sich in der Patientenstichprobe signifikante negative Korrelationen zwischen der AUC_1 und den Skalen „emotionaler Missbrauch“ und dem CTQ-Skalenmittel (Traumatisierung im Allgemeinen). Weiterhin war ein niedriger MnInc signifikant mit hohen Ausprägungen des CTQ-Skalenmittels und der Zusatzskala „Inkonsistenzerfahrung“ assoziiert. Darüber hinaus zeigte sich auf Trendniveau einerseits ein negativer Zusammenhang zwischen der AUC_1 und den Skalen „sexueller Missbrauch“ und „Inkonsistenzerfahrung“ und andererseits ein negativer Zusammenhang zwischen dem MnInc und den Skalen „emotionaler Missbrauch“ und „sexueller Missbrauch“.

Demnach war bei Patienten der vorliegenden Studie eine ausgeprägtere Traumatisierung gemäß verschiedener Bereiche des CTQ (darunter insbesondere generelle Traumatisierung, emotionaler Missbrauch, Inkonsistenzerfahrung und sexueller Missbrauch) mit einem gerin-

geren Cortisolanstieg nach dem Erwachen assoziiert. Dies bestätigen insbesondere auch die Gruppenvergleiche zwischen schwer traumatisierten Patienten und nicht schwer traumatisierten Patienten, denen zufolge schwer Traumatisierte in der Prodromalphase einer Psychose einen signifikant geringeren morgendlichen Cortisolanstieg (AUC_1 und $MnInc$) aufwiesen.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen und Gruppenvergleiche innerhalb der Patientenstichprobe sind konsistent mit den Befunden von Klaassens et al. (2010) und de Kloet et al. (2007), denen zufolge traumatisierte Personen eine abgeschwächte CAR und ein niedrigeres Cortisoltagprofil im Vergleich zu Nichttraumatisierten aufweisen. Darüber hinaus ist der gefundene negative Zusammenhang zwischen Traumatisierung und dem Cortisolanstieg im Prodromalstadium einer Psychose im Einklang mit der Studie von Braehler und Mitarbeitern (2005), die bei einer kleinen Stichprobe schizophrener Patienten für traumatisierte Schizophrene ein signifikant niedrigeres Cortisollevel innerhalb der ersten Stunde nach Erwachen und ein tendenziell niedrigeres Tagescortisolprofil als bei den nichttraumatisierten Patienten berichten. Zudem konnten die Autoren, ähnlich wie die vorliegende Arbeit, belegen, dass das Morgencortisol negativ mit emotionalem und sexuellem Missbrauch im CTQ korreliert (ebd.). Abgesehen von der Studie von Braehler et al. (2005) konnte lediglich eine weitere Studie aufgefunden gemacht werden, die die Bedeutung von Traumatisierung für die Cortisolregulation bei einer sehr kleinen Stichprobe von FEP-Patienten untersucht: In dieser Studie konnte (entgegen der Erwartung der Autoren) jedoch kein Zusammenhang zwischen frühen Traumata und einem Abfall in der Cortisolkonzentration nach Dexamethasongabe aufgedeckt werden (Phasouliotis et al., 2013). Die vorliegende Arbeit ist demnach die erste, die für eine Stichprobe von Patienten im Prodromalstadium einer Psychose sowohl eine attenuierte Cortisolreaktion nach dem Erwachen als auch einen negativen Zusammenhang zwischen Traumatisierung und dem morgendlichen Cortisolanstieg belegt.

Legt man zugrunde, dass sich innerhalb der Patientenstichprobe eindeutige Assoziationen zwischen Traumatisierung und Cortisolsekretion ergeben, während beide Variablen in der Kontrollstichprobe voneinander unabhängig zu sein scheinen, liegt die Vermutung nahe, dass in Anlehnung an den affective Pathway to Psychosis von Myin-Germeys und van Os (2007) Traumata (deren Prävalenz in der Patientenstichprobe signifikant höher war) nicht nur die emotionale Stressreaktivität gegenüber Alltagsstressoren verändern, sondern möglicherweise bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko auch die physiologische Stressempfindlichkeit beeinflussen.

In diesem Kontext ist zu beachten, dass (dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit für die Patientenstichprobe entsprechend) der Befund eines bei Schizophrenen gegenüber gesunden Personen erhöhten unstimulierten Cortisollevels (z. B. Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008) nicht nachhaltig repliziert ist (vgl. Braehler et al., 2005). Ein Grund dafür, dass es auch gegenteilige Studienergebnisse gibt (vgl. Kap. 4.1.1.1), könnte ein Einfluss von weiter zurückliegenden Faktoren auf die Funktionsweise der HHNA sein. Insbesondere die Abnahme der basalen Cortisolsekretion infolge früher Traumatisierung bzw. PTBS (z. B. Yehuda et al., 1990; 1991a,b 1993a,b, 1995a,b; Yehuda, 1998, DeLahanty et al., 2000) könnte sich auch noch später in der unstimulierten Cortisolsekretion bei Schizophrenen bzw. bei Risikopatienten niederschlagen.

Zusammengefasst stellt sich die Frage, ob in einem (auf den gesamten Krankheitsverlauf bezogenen) noch frühen Krankheitsstadium eine vorausgehende Traumatisierung einen zentralen Einflussfaktor der Cortisolsekretion bilden könnte und die HHNA-Aktivität erst später (z. B. nach Ausbruch der Psychose) vornehmlich durch weitere Faktoren, wie die schizophrene Störung selbst, maßgeblich beeinflusst wird. Für Letzteres sprechen Studien, die für Positiv- (Sachar et al, 1970; Franzen, 1971; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001; Corcoran et al., 2012) bzw. für Positiv- und Negativsymptome (Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker et a., 2001) einen positiven Zusammenhang mit der Cortisolsekretion belegen.

Trotz von Konzepten wie dem affektiven Pfad in eine Psychose ist derzeit nicht abschließend geklärt, auf welche Weise sich eine frühe Traumatisierung auf die HHNA-Aktivität im Detail auswirken könnte (Braehler et al., 2005). Neben einem Sensibilisierungsprozess ist ebenso denkbar, dass eine Traumatisierung über weitere psychologische Prozesse (etwa eine aus dem Trauma resultierende Vermeidung oder Paranoia) indirekt die HHNA-Aktivität beeinflusst (Mason et al., 1986). Demgegenüber könnte die HHNA jedoch womöglich auch (direkten) Schaden durch frühe Traumatisierung nehmen (Steiger et al., 2001).

9.3.3 Cortisolsekretion und habituelle Stressverarbeitung

Nach Jansen et al. (1998) schränkt eine Fehlregulation der HHNA-Aktivität die Fähigkeit eines Individuums ein, an stressreiche Ereignisse zu adaptieren. Demnach wurde in der vorlie-

genden Arbeit erwartet, dass eine adaptive (gesunde) HHNA-Aktivität sowohl durch einen positiven Zusammenhang zwischen maladaptiver Stressbewältigung und Cortisolausschüttung als auch eine negative Assoziation zwischen adaptivem Coping und Cortisolsekretion gekennzeichnet ist. Für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko wurden hingegen fehlende oder veränderte Zusammenhänge dieser Stressvariablen erwartet.

Kontrollprobanden

Auf Ebene der SVF-Skalenmittel (SVF-negativ, SVF-positiv) gingen bei gesunden Personen sowohl eine hohe AUC_1 als auch ein hoher MnInc mit einer stärkeren Nutzung von negativen Stressverarbeitungsstrategien einher. Darüber hinaus ergab sich auf Trendniveau für den MnInc ein negativer Zusammenhang mit der Nutzung positiver Stressverarbeitungsstrategien.

Dass der morgendliche Cortisolanstieg bei gesunden Personen offenbar umso höher ausfällt, je mehr sie zu defizitären Copingstrategien tendieren, mag auf das Ausbleiben einer erfolgreichen Belastungs- bzw. Stressreduktion bei Anwendung maladaptiver Stressverarbeitungsstrategien zurückzuführen sein. Damit vereinbar ist auch der gefundene positive Zusammenhang zwischen negativen Stressverarbeitungsstrategien und subjektiver Alltagsbelastung, dem zufolge eine habituelle Anwendung dysfunktionaler Copingstrategien mit einer höheren Alltagsstressbelastung bei gesunden Personen einhergeht (vgl. Kap. 8.3.5). Demnach findet sich die mit maladaptivem Coping einhergehende erhöhte subjektive (Alltagsstress-)Belastung möglicherweise ihrerseits in einem höheren Morgencortisolanstieg wieder. Indem dieser Anstieg „Energie“ für eine (adäquatere) Bewältigung der Belastung bereitstellen soll, hat er vermutlich wiederum eine (grundsätzlich adaptive) Funktion inne (vgl. Kap. 9.3.1). Die Annahme einer solch adaptiven Funktion des morgendlichen Cortisolanstiegs steht im Einklang mit dem Befund, dass ein (höherer) Anstieg in der CAR mit einer erfolgreicherer Bewältigung von Alltagsstress assoziiert ist (Powell & Schlotz, 2012) und mit weniger (affektiv) negativen Reaktionen auf Alltagsstress bei gesunden Personen einhergeht (Het & Wolf, 2007; Schlotz et al., 2008; Het et al., 2012)

Jedoch können mithilfe von Querschnittsstudien und Korrelationsanalysen keine Aussagen über die Kausalrichtung zweier Variablen getroffen werden, so dass hier offen bleibt, ob die Anwendung spezifischer Copingstrategien dem Cortisolanstieg vorausgeht oder ob gesunde Personen aufgrund eines hohen Cortisolanstiegs nach dem Erwachen zu ineffektiveren Stressverarbeitungsstrategien neigen. Geht man allerdings bei einer gesunden Vergleichsstichprobe

(naturgemäß) davon aus, dass die HHNA-Aktivität hier weitgehend unbeeinträchtigt ist, klingt es plausibel, dass kognitive und motivationale Prozesse, die der (habituellen) Auswahl von Copingstrategien zugrunde liegen, vermutlich von der HHNA-Aktivität beeinflusst werden. Ebenso ist jedoch auch eine umgekehrte Verursachungsrichtung denkbar: Jansen et al. (2000) nehmen etwa an, dass die basale HHNA-Aktivität von Schizophrenen möglicherweise sogar grundsätzlich intakt ist und demnach keine Unterschiede im basalen Cortisol zwischen Schizophrenen und gesunden Personen bestehen (ebd.). Stattdessen vermuten sie, dass mitunter höhere Hirnstrukturen bzw. kognitive Prozesse (z. B. Coping), die für die Aktivierung der HHNA (unter stimulierten Bedingungen) verantwortlich seien, bei Schizophrenen verändert sein könnten (ebd.). In diesem Zusammenhang ist auch der Ansatz von Mason et al. (1986) zu berücksichtigen, der einen indirekten Effekt von Traumatisierung auf die HHNA-Aktivität postuliert (vgl. Braehler et al. 2005). Demnach beeinflussen kritische Lebensereignisse die HHNA vermutlich über psychologische Prozesse wie Vermeidung und Paranoia (Mason et al., 1986; vgl. Kap. 9.3.2). Integriert man diese Gedanken, lässt sich ableiten, dass die von Mason und Mitarbeitern aufgrund früher Traumatisierung angenommenen psychologischen Prozesse möglicherweise einen Einfluss auf den späteren Umgang mit Belastungen haben könnten, indem sie die Wahl von Stressverarbeitungsstrategien beeinflussen. Es ließe sich daher annehmen, dass Traumatisierung, die im Falle der PTBS insbesondere durch Vermeidung (als Bestandteil der Symptom-Trias der PTBS) gekennzeichnet ist, die Wahl von passiven, dem Stressor ausweichenden Copingstrategien begünstigt. Im Einklang hiermit zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit für die Kontrollstichprobe, dass positive Stressverarbeitungsstrategien (z. B. Bagatellisieren, Herunterspielen, Ablenkung, Selbstinstruktion, Ersatzbefriedigung, Selbstbestätigung) negativ mit Traumatisierung korrelieren, während die Anwendung negativer Stressverarbeitungsstrategien (z. B. „Flucht“, „gedankliche Weiterbeschäftigung“, „Resignation“ und „Selbstbeschuldigung“) tendenziell positiv mit vorheriger Traumatisierung assoziiert ist (vgl. Kap. 8.3.6).

Auch auf Ebene der einzelnen Subskalen des SVF120 zeigte sich für Kontrollprobanden ein positiver Zusammenhang zwischen einigen dysfunktionalen Stressverarbeitungsstrategien und der AUC_1 bzw. dem MnInc: So gingen hohe Ausprägungen in den Skalen „Flucht“ (auf Trendniveau), „Resignation“ und „Selbstbeschuldigung“ mit einem hohen MnInc und einer hohen AUC_1 einher. Eine hohe Ausprägung in der Skala „soziale Abkapselung“ war auf Trendniveau mit einem hohen MnInc assoziiert; für die Skala „gedankliche Weiterbeschäfti-

gung“ ließ sich ebenfalls ein Zusammenhang mit einem hohen MnInc sowie auf Trendniveau mit einer hohen AUC_1 beobachten. Weiterhin waren die adaptiven Copingstrategien „Herunterspielen“, „Ablenkung“ (auf Trendniveau) und „Entspannung“ negativ mit dem Cortisolanstieg (AUC_1 und MnInc) assoziiert. Während demnach die habituelle Nutzung maladaptiver Stressverarbeitungsstrategien einen hohen Cortisolanstieg nach dem Erwachen mit sich bringt, ist die Anwendung adaptiver Copingstrategien tendenziell mit einem niedrigen Cortisolanstieg assoziiert. Auch die AUC_G korrelierte in der Kontrollstichprobe negativ mit den positiven Subskalen „Herunterspielen“ und „Ablenkung“ (auf Trendniveau). Dies legt, wie bereits für die SVF-Skalenmittel beschrieben, die Vermutung nahe, dass Personen, die konstruktive Stressbewältigungsstrategien bevorzugt anwenden, eine geringere Alltagsstressbelastung (vgl. Kap. 9.3.5) erleben und somit auch einen geringeren morgendlichen Cortisolanstieg und eine geringere Cortisolgesamtsekretion aufweisen.

Patientenstichprobe

Knüpft man an die oben beschriebenen Überlegungen von Jansen et al. (2000) an, dass die basale HHNA-Aktivität von Schizophrenen möglicherweise grundsätzlich intakt ist und stattdessen kognitive Prozesse (z. B. Coping) bei Schizophrenen (z. B. durch frühe Traumata, Braehler et al. 2005; Mason et al., 1986) verändert sein könnten, die für die Aktivierung der HHNA (unter stimulierten Bedingungen) verantwortlich sind, liegt der Gedanke nahe, dass sich bei Schizophrenen (und ggf. auch bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko) abweichende Zusammenhänge zwischen Coping und HHNA-Aktivität finden lassen. Des Weiteren legt auch der Befund von Jansen et al. (2000), dem zufolge die Cortisolreaktion auf einen psychologischen Stressor bei Schizophrenen negativ mit der Anwendung passiver und vermeidender Stressverarbeitungsstrategien assoziiert ist, nahe, dass die Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko gegenüber denen bei gesunden Personen verändert sind.

Eine Erklärung für die auf Ebene der Skalensumme des SVF120 bei Patienten ausbleibenden Zusammenhänge könnte in diesem Zusammenhang die Arbeit von Myin-Germeys und van Os (2007) liefern, wonach der cognitive Pathway to Psychosis und der affective Pathway to Psychosis scheinbar zwei voneinander unabhängige Pfade darstellen. Die wechselseitige Unabhängigkeit von Coping und Cortisolsekretion bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ließe sich demnach auch dadurch erklären, dass Veränderungen in kognitiven Prozessen wie

Coping eher unter den kognitiven Pfad fallen, während Traumatisierung und Veränderungen der HHNA-Aktivität vielmehr dem affektiven Pfad zuzuordnen sind (ebd.).

In der Patientenstichprobe, in der sich keine Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und der gewohnheitsmäßigen Nutzung bestimmter Copingstrategien auf Ebene der beiden SVF-Skalenmittel fanden, waren die Befunde für die SVF-Subskalen (erwartungsgemäß) eher unsystematisch. So gingen anders als in der Kontrollstichprobe bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eine hohe AUC_1 und ein hoher MnInc (auf Trendniveau) mit hohen Ausprägungen in der Subskala „Entspannung“ einher. Darüber hinaus waren in der Patientenstichprobe hohe Ausprägungen in der Positiv-Skala „Ersatzbefriedigung“ mit einer niedrigen AUC_1 und einem niedrigen MnInc (auf Trendniveau) assoziiert. Zudem korrelierte „Selbstbemitleidung“ negativ mit AUC_1 und MnInc. Auch die positiven Zusammenhänge zwischen einigen Positivstrategien und der Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) sind denen in der Kontrollstichprobe gegensätzlich. So zeigte sich bei Patienten ein positiver Zusammenhang zwischen AUC_G und den Subskalen „Entspannung“, „Herunterspielen“ (auf Trendniveau), „Reaktionskontrolle“ (auf Trendniveau) und „Selbstinstruktion“ (auf Trendniveau). Schließlich ging in der Patientenstichprobe ebenso das Baselinecortisol mit hohen Ausprägungen in den Skalen „Herunterspielen“ und „Reaktionskontrolle“ (auf Trendniveau) einher.

Vor dem Hintergrund nicht signifikanter Korrelationen zwischen der Cortisolsekretion und den SVF-Skalenmitteln können die (wenigen bedeutsamen) Korrelationen mit den Subskalen bei Patienten nur vorsichtig interpretiert werden: Die signifikanten Korrelationen mit dem Cortisolanstieg (AUC_1 und MnInc) waren zwar teils denen für Kontrollprobanden entgegengesetzt (etwa sind die beiden Positivstrategien „Entspannung“ und „Ersatzbefriedigung“ jeweils gegensätzlich mit dem Cortisolanstieg assoziiert), ergeben aber dennoch kein einheitliches Muster. Beispielsweise war der negative Zusammenhang zwischen der Negativstrategie „Selbstbemitleidung“ und dem Cortisolanstieg mit dem Befund von Jansen et al (2000) vereinbar, demzufolge ein negativer Zusammenhang zwischen der Cortisolreaktion und der Anwendung passiver, vermeidender Stressverarbeitungsstrategien bei Schizophrenen beobachtet werden konnte. Allerdings wurde lediglich eine negative Korrelation zwischen einer Negativstrategie und dem Cortisolanstieg gefunden. Es ist demnach keine ausreichende Generalisierbarkeit dieses Befundes gegeben. Ähnliches gilt für den positiven Zusammenhang zwischen der Positivstrategie „Entspannung“ und dem Cortisolanstieg. Legt man zugrunde, dass Schizophrene verglichen mit gesunden Personen eine abgeschwächte (und damit möglicher-

weise eine zu geringe) stimulierte Cortisolreaktion aufweisen (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a), könnte der gefundene Zusammenhang zunächst darauf hindeuten, dass im Prodromalstadium eine hohe morgendliche Cortisolsekretion ihrerseits funktionales, adaptives Coping ermöglicht bzw. ggf. auch umgekehrt. Da eine weitere Positivstrategie („Ersatzbefriedigung“) jedoch negativ mit dem Cortisolanstieg assoziiert war, ist auch diese Interpretation problematisch.

Die Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) und das Baselinecortisol betreffend fällt bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko auf, dass diese jeweils unter habitueller Anwendung (einiger weniger) adaptiver Stressverarbeitungsstrategien höher ausfallen, während sie bei gesunden Kontrollpersonen von der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien unabhängig zu sein scheinen. Erneut sei angemerkt, dass es sich hierbei aufgrund ausbleibender signifikanter Zusammenhänge zwischen der Cortisolsekretion und den SVF-Skalenmitteln in der Patientenstichprobe eventuell auch um Zufallsbefunde handeln könnte. Für einen Zufallsbefund spräche etwa, dass in Anlehnung an Jansen et al. (2000) zu erwarten wäre, dass vielmehr inadäquates Coping für eine (ungünstige) Aktivierung der HHNA unter stimulierten Bedingungen bei Schizophrenen verantwortlich ist als eine adaptive Stressverarbeitung. Darüber hinaus stellt sich, in Anbetracht dessen, dass einige Studien ein vergleichsweise höheres Baselinecortisol bei Schizophrenen als bei Kontrollprobanden fanden (z. B. Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008), die Frage, welche (sinnvolle) Funktion ein weiterer Anstieg im Baselinecortisol aufgrund der Anwendung adaptiver Stressbewältigungsstrategien inne haben könnte. Sieht man jedoch neben diesen Einwänden zusätzlich davon ab, dass der affektive und der kognitive Pfad in eine Psychose nach Myin-Germeys und van Os (2007) vermutlich voneinander unabhängige Pfade darstellen, wäre nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit denkbar, dass ein habituell konstruktiver Umgang mit Stress dem Abfall im unstimulierten Baselinecortisol (und der AUC_G) entgegenwirkt, der ansonsten bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose mit einer hohen Alltagsbelastung assoziiert ist (vgl. Kap. 8.3.1). Folgt man dieser (sehr weitgehenden) Interpretation, würde die habituelle Anwendung positiver Stressverarbeitungsstrategien möglicherweise einen protektiven Faktor für die basale HHNA-Aktivität darstellen.

Schlussendlich liegt in Anbetracht der insgesamt uneinheitlichen korrelativen Zusammenhänge bei der Patientenstichprobe im Vergleich zur Kontrollstichprobe insbesondere die Ver-

mutung nahe, dass im Prodromalstadium einer Psychose eventuell gar keine klare – und demnach keine adäquate – Assoziation zwischen der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien und der Cortisolsekretion (mehr) vorliegt. Eine solche, offenbar störungsbedingte Dissoziation im Stressgeschehen könnte mit ihren vermutlich weitreichende Folgen für das Individuum, etwa in Form einer beeinträchtigten Alltagsbewältigung und damit verminderten Lebensqualität (z. B. durch ein geschwächtes Selbstwirksamkeitserleben), wichtige Implikationen für die Behandlungspraxis haben.

Wie auch an anderen Stellen der Arbeit kenntlich gemacht, bedarf diese (zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausreichend gestützte) Schlussfolgerung einer weiteren Absicherung durch geeignete Studien.

9.3.4 Subjektive Alltagsstressbelastung und traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend

Die Analysen zum Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsbelastung und traumatischen Kindheitserlebnissen wurden zum einen angeregt durch den Behavioural-Sensitization-Ansatz (Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys & van Os, 2007) und zum anderen durch den Befund, dass Personen mit frühen Traumata scheinbar eine erhöhte emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren in Form eines negativen Affekts zeigen (Kanner et al., 1981; Eckenrode, 1984; Glaser et al., 2006). Dabei wurde außerdem angenommen, dass sich dieser Zusammenhang insbesondere bei Patienten nachweisen lässt, die annahmegemäß aufgrund einer im Vergleich zu gesunden Personen höheren Prävalenz früher Traumatisierung gegenüber Alltagsstress empfindlicher sein sollten.

Kontrollstichprobe

In der Kontrollstichprobe konnten signifikant positive Zusammenhänge zwischen verschiedenen Formen von Traumatisierung und der subjektiven Alltagsstressbelastung nachgewiesen werden. So ging bei gesunden Personen emotionale und körperliche Vernachlässigung sowie Traumatisierung im Allgemeinen mit einer hohen subjektiven Belastung durch Alltagsstress einher. Darüber hinaus belegten Gruppenvergleiche zwischen Traumatisierten und Nichttraumatisierten (nur) für gesunde Personen, dass diejenigen mit bestimmten Traumata (emotiona-

ler Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und Traumatisierung im Allgemeinen) eine signifikant größere subjektive Belastung durch Alltagsstress angaben als Nicht-Betroffene (s. Kap. 8.3.4).

Der gefundene positive Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und früher Traumatisierung bei Kontrollprobanden ist mit den Befunden von Kanner et al. (1981), Eckenrode (1984) und Glaser et al. (2006) im Einklang. Er deutet darauf hin, dass eine frühe Traumatisierung offenbar auch bei gesunden Personen (trotz der bei ihnen vergleichsweise geringeren subjektiven Alltagsbelastung und selteneren Traumatisierung) Prozesse im Sinne der behavioural Sensitization anstoßen könnte (vgl. Kanner et al., 1981, Eckenrode, 1984).

Sofern sich solch ein affektiver Entwicklungspfad auch bei traumatisierten Personen ohne ein erhöhtes Psychoserisiko (ausgehend von den in Kap. 7.1 beschriebenen diagnostischen Kriterien) manifestiert, bleibt zu klären, unter welchen konkreten Umständen sich eine psychotische Entwicklung einstellt und wann diese ausbleibt. Denkbar wäre, dass für die Entstehung einer Psychose unter anderem das Ausmaß einer Traumatisierung ätiologisch relevant ist: So wurde zum einen inzwischen nachhaltig belegt, dass Schizophrene bzw. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko signifikant häufiger traumatisiert sind als gesunde Personen (Lysaker et al., 2001, 2005; Gearon et al., 2003; Mueser et al., 2004; Resnick et al., 2003; Larsson et al., 2013) und zum anderen (etwa in der vorliegenden Arbeit) gezeigt, dass darüber hinaus auch Unterschiede in der Ausprägung einer Traumatisierung zwischen Patienten und gesunden Personen vorliegen (s. Kap. 8.2.4).

Außerdem ist hier in Anlehnung an das VSB-Modell von Nuechterlein (1987) vermutlich die interindividuell unterschiedliche Verfügbarkeit von protektiven Faktoren (z. B. Copingfertigkeiten, Selbsthilfefähigkeiten) ausschlaggebend, die einem etwaigen Sensitizationprozess entgegen- und somit schützend wirken sollten (vgl. Kap. 3.4). Demgegenüber könnten wiederum ungünstige personen- bzw. umweltbezogene Bedingungen (z. B. Geburtskomplikationen, schizotypische Persönlichkeitsmerkmale, eine überstimulierende Umwelt, eine verminderte kognitive Verarbeitungskapazität, dopaminerge Störungen) die Entstehung einer erhöhten Stressempfindlichkeit begünstigen. Insgesamt untermauern die Befunde für die gesunde Kontrollstichprobe die Annahme, dass über Prozesse einer behavioural Sensitization hinaus auch weitere (u. U. damit in Wechselwirkung stehende) Verursachungsmechanismen für schizophrene Störungen in Betracht kommen.

Patientenstichprobe

Anders als es die Annahme eines affektiven Pfads in eine Psychose oder der Behavioural-Sensitization-Ansatz nahelegen, konnten in der Patientenstichprobe wider Erwarten keinerlei signifikante Korrelationen zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und früher Traumatisierung gefunden werden. Dieses Ergebnis ist darüber hinaus auch aufgrund einer höheren subjektiven Belastung durch Alltagsstress und häufigeren Traumatisierung der Patienten sowie vor dem Hintergrund von Plausibilitätserwägungen zur Bedeutung der Intensität einer Traumatisierung überraschend.

Es bedarf demnach Replikationsstudien, die die (fehlende) Beziehung dieser beiden Stressvariablen zueinander sowohl bei Patienten mit erhöhtem Psychoseisiko als auch bei gesunden Personen nachhaltig beleuchten und die jeweiligen Assoziationen einander gegenüberstellen.

9.3.5 Subjektive Alltagsstressbelastung und habituelle Stressverarbeitung

Im Anschluss an die Arbeiten von Traue et al. (2000), die zur Validierung des ABF den Zusammenhang zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und Stressverarbeitungsstrategien nach dem SVF anhand einer klinischen Stichprobe bestimmten, wurde erwartet, dass Personen bei Verwendung von mehr negativen und weniger positiven Copingstrategien eine höhere subjektive Belastung durch alltägliche Ereignisse erleben.

Kontrollstichprobe

Erwartungsgemäß zeigte sich in der Kontrollstichprobe ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der habituellen Nutzung maladaptiver Stressverarbeitungsstrategien (insgesamt) und einer hohen subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren. Im Einzelnen waren bis auf zwei dysfunktionale Strategien („soziale Abkapselung“, „Selbstbeschuldigung“) alle mit einer hohen subjektiven Alltagsstressbelastung assoziiert. Zudem ging eine seltenere Anwendung der Positivstrategie „Bagatellisierung“ mit einer hohen subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren einher.

Patientenstichprobe

Demgegenüber konnte in der Patientenstichprobe ebenfalls hypothesenkonform ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und adaptiven Copingstrategien beobachtet werden. Im Einzelnen war bei Patienten eine höhere Belastung durch alltäglichen Stress mit einer selteneren Nutzung der Positivstrategien „Entspannung“, „Situationskontrolle“, „Reaktionskontrolle“ und „Selbstinstruktion“ assoziiert. Darüber hinaus ging bei ihnen „Selbstbemitleidung“ mit einer höheren Alltagsstressbelastung einher.

Aufgrund der assoziativen Verknüpfung von Copingstrategien und subjektiver Alltagsstressbelastung in den Stichproben wurde überprüft, ob auch im Falle einer in beiden Gruppen gleich hoch ausgeprägten subjektiven Belastung durch alltägliche Ereignisse, Kontrollprobanden nach wie vor weniger Negativstrategien und mehr Positivstrategien als Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko verwenden oder ob die im Kontrollgruppenvergleich gefundenen Unterschiede in der Präferenz von Copingstrategien (s. Kap. 8.2.5) ausschließlich auf die unterschiedlich hohe subjektive Alltagsstressbelastung zurückzuführen ist. Dazu wurde, wie in Kapitel 8.3.5.3 dargestellt, aus der Gesamtstichprobe mithilfe eines Matchings hinsichtlich der über drei Tage gemittelten Gesamtbelastung nach dem ABF eine Stichprobe aus Patienten und Kontrollprobanden mit gleich hoher Alltagsstressbelastung extrahiert (bestehend aus 20 Patienten und 20 Kontrollprobanden). Mittelwertvergleiche ergaben, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko auch bei gleicher Alltagsstressbelastung nach wie vor signifikant mehr maladaptive und weniger adaptive Copingstrategien nutzen als gesunde Kontrollprobanden. Umgekehrt zeigte sich jedoch, dass bei Kontrolle der Kovariate „Copingstrategien“ Gruppenunterschiede hinsichtlich der subjektiven Alltagsstressbelastung verschwanden (s. Kap. 8.3.5.4).

Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko gehen demnach unabhängig vom subjektiven Alltagsstresserleben ungünstiger mit Belastungen um als gesunde Vergleichspersonen, was sich möglicherweise auf eine verminderte kognitive Verarbeitungskapazität (i. S. des kognitiven Pfads in eine Psychose) zurückführen lässt. Gestützt wird diese Annahme dadurch, dass meist bereits der Frühverlauf einer Psychose durch das Vorliegen kognitiver Auffälligkeiten gekennzeichnet ist (Häfner et al., 1992; Klosterkötter et al., 2003) – etwa in Form von kognitiven Basissymptomen (Klosterkötter et al., 2003). Es ließe sich daher vermuten, die in der Prodromalphase typischerweise auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen, manifestierten sich mitunter in ungünstigerem Coping, das seinerseits kognitiven Prozessen unterliegt. Ein etwaiger

Zusammenhang zwischen kognitiven Symptomen und Coping wird teils auch durch Befunde der vorliegenden Studie (s. Kap. 8.4.2.4) gestützt, denen zufolge die Negativstrategien „Flucht“, „Selbstbemitleidung“ und „Selbstbeschuldigung“ mit höheren Ausprägungen auf der Skala P5 „Konzeptuelle Desorganisation“ der SOPS einhergehen. Ebenso geht das Skalenmittel über die Negativstrategien mit „Störungen der expressiven Sprache“ (SPI-A: C5) einher. Darüber hinaus korreliert „Flucht“ positiv mit der Summe aus den neun prädikativen Basissymptomen und der „Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten“ (SPI-A: B1).

Allerdings ist zu konzedieren, dass in der vorliegenden Arbeit auch einige adaptive Stressverarbeitungsstrategien mit kognitiven Störungen (z. B. SOPS: P5: Konzeptuelle Desorganisation, SOPS: N5: verringerte gedankliche Vielfalt, PANSS: N5: Schwierigkeiten im abstrakten Denken, PANSS: N6: mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache) assoziiert zu sein scheinen (s. Kap. 8.4.2.4). Dieser Befund ist wiederum nicht mit der Annahme vereinbar, Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko tendierten mit Entstehung kognitiver Defizite zu ungünstigerem Coping. Außerdem kommen neben kognitiven Beeinträchtigungen grundsätzlich auch andere Faktoren, wie innerfamiliäre Einflüsse (z. B. Erziehung, Modellverhalten der Eltern, Bindungserfahrungen) und Lebensereignisse (z. B. kritische Lebensereignisse, Traumata) sowie unspezifische Symptome (insbesondere ängstliche und depressive) im Prodromalstadium als Bedingungsfaktoren für die habituell ungünstigere Nutzung von Copingstrategien in Betracht. Es bedarf somit weiterer Studien zur Klärung der Ursachen des maladaptiveren Copings bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko.

9.3.6 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und habituelle Stressverarbeitung

Setzt man die definitionsgemäß besondere Bedeutung von Vermeidungsverhalten als eine der drei zentralen Symptomkategorien der PTBS voraus (z. B. APA, 2000; Leiner et al., 2012; vgl. Kap. 2.4.2), stellt sich die Frage, ob und inwiefern das Vorliegen früher Traumata bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und bei gesunden Personen mit dem habituellen Umgang mit Belastungen assoziiert ist.

Kontrollstichprobe

Korrelationsanalysen hinsichtlich eines etwaigen Zusammenhangs zwischen positiven und negativen Stressverarbeitungsstrategien des SVF120 auf der einen und den fünf Traumaskalen des CTQ sowie dem CTQ-Skalenmittel (Traumatisierung im Allgemeinen) auf der anderen Seite ergaben für die Kontrollstichprobe eine positive Assoziation von maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien mit Traumatisierung im Allgemeinen, emotionalem Missbrauch (auf Trendniveau) sowie emotionaler und körperlicher Vernachlässigung. Darüber hinaus gingen adaptive Stressverarbeitungsstrategien bei gesunden Kontrollprobanden mit geringeren Ausprägungen in körperlicher und emotionaler Vernachlässigung (auf Trendniveau) sowie allgemeiner Traumatisierung (auf Trendniveau) einher. Schließlich ergaben Gruppenvergleiche für gesunde Personen mit irgendeinem frühen Trauma eine tendenziell seltenere Anwendung von funktionalen Stressverarbeitungsstrategien sowie eine signifikant häufigere Nutzung dysfunktionalen Copingstrategien verglichen mit gesunden Personen ohne Traumaerfahrung.

Auch auf Einzelskalenebene konnten bei gesunden Personen Assoziationen zwischen kritischen Lebensereignissen und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien aufgedeckt werden (vgl. Anh. 12), die konsistent belegen, dass gesunde Personen erwartungsgemäß bei einer Vorbelastung durch kritische Lebensereignissen habituell zu mehr maladaptiven und weniger adaptiven Stressverarbeitungsstrategien tendieren. Dieser Befund stimmt damit überein, dass der vorliegenden Arbeit zufolge einige kritische Lebensereignisse bei gesunden Personen mit einer höheren Alltagsstressbelastung einhergehen (s. Kap. 8.3.4), die wiederum ihrerseits mit der Anwendung von insbesondere maladaptiven Copingstrategien assoziiert ist (s. Kap. 8.3.5). Bei gesunden Personen stehen die verschiedenen Stressaspekte demnach offenbar trotz einer vergleichsweise geringeren Belastung durch kritische Lebensereignisse und Alltagsstress sowie eines funktionaleren Umgangs mit Stress systematisch miteinander in Zusammenhang.

Das mit einer Traumatisierung in Kindheit bzw. Jugend einhergehende ungünstigere Coping ist mit der Annahme von Mueser et al. (2002) vereinbar, frühe Traumata, die insbesondere innerhalb der Familie erlebt werden und mitunter zu einer PTBS führen können, behinderten den Erwerb adaptiver Copingskills und beeinflussten ihrerseits im Zusammenwirken mit weiteren Variablen nicht nur den Verlauf einer PTBS, sondern auch den von anderen schweren psychischen Erkrankungen. Dabei mögen emotionale Reaktionen, Copingstrategien und letztendlich auch die (adaptive oder maladaptive) Anpassung an zukünftige belastende Ereignisse

insbesondere dadurch beeinflusst werden, wie Individuen diese traumatischen Ereignisse bewerten und hierauf reagieren (Sherrer, 2011).

Inzwischen wurden zum Teil die Bedingungen untersucht bzw. diskutiert, unter denen die im Nachhinein erfolgende Interpretation kritischer Lebensereignisse (u. a. auch i. S. v. grundsätzlichen Annahmen über die Welt und die eigene Person) psychopathologische Entwicklungen (oder umgekehrt eine positive Anpassung) begünstigen könnte (z. B. Foa & Kozak, 1986; Horowitz, 1986; McCann & Pearlman, 1990; Janoff-Bulman, 1992; Joseph, Williams & Yule, 1997; Ehlers & Clark, 2000). Ehlers und Clark (2000) nehmen etwa an, die posttraumatische Selbstbeobachtung rufe negative Gedanken über die eigene Person und die Welt hervor, die ihrerseits zu negativen Emotionen führen und dadurch mitunter die Entstehung einer PTBS begünstigen. Im Hinblick auf die gefundenen Zusammenhänge zwischen habituellen Stressverarbeitungsstrategien und früher Traumatisierung in der Kontrollstichprobe, scheint demnach eine hohe Intensität an früher Traumatisierung mit in der Folge ungünstigeren kognitiven Prozessen assoziiert zu sein, die sich unter anderem in maladapтивem Coping manifestieren.

Patientenstichprobe

Im Gegensatz zur Kontrollstichprobe erwiesen sich in der Patientenstichprobe die SVF-Skalenmittel alle als von traumatischen Kindheitserfahrungen unabhängig. Auch unterschieden sich Patienten im Prodromalstadium einer Psychose mit irgendeinem Trauma nicht von nicht-traumatisierten Patienten.

Auf Ebene der einzelnen SVF-Subskalen ergaben sich, wie die Korrelationsanalysen für die Skalenmittel des SVF120 bereits andeuten, in der Patientenstichprobe ebenfalls nur wenige signifikante Zusammenhänge mit den CTQ-Skalen (s. Anh. 11). Zudem waren die wenigen Zusammenhänge zwischen Traumata und Coping bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko nicht nur denen bei gesunden Personen entgegengesetzt, sondern darüber hinaus bis auf eine Ausnahme (der positive Zusammenhang auf Trendniveau zwischen „emotionalem Missbrauch“ und der Negativstrategie „Flucht“) erwartungswidrig: So gingen die Skalen „körperliche Misshandlung“, „emotionale Vernachlässigung“ und das CTQ-Skalenmittel signifikant mit hohen Ausprägungen in der Positivstrategie „Ersatzbefriedigung“ einher. Darüber hinaus waren entgegen der Erwartung hohe Ausprägungen auf der Skala „sexueller Missbrauch“ mit niedrigen Werten in der singulären Strategie „Vermeidung“ assoziiert. Auf Trendniveau zeigte sich außerdem ein positiver Zusammenhang zwischen „emotionalem Missbrauch“ und der

Positivstrategie „Ersatzbefriedigung“. Schließlich konnten in der Patientenstichprobe ebenso keinerlei Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einem bestimmten Trauma oder Traumatisierung im Allgemeinen und nichttraumatisierten Patienten aufgedeckt werden.

Auch wenn die Zusammenhänge zwischen Traumata und einzelnen SVF-Subskalen in Anbetracht nicht signifikanter Korrelationen mit den beiden Skalenmitteln (SVF-negativ, SVF-positiv) bei Patienten nur vorsichtig interpretiert werden können, sollen im Folgenden die erwartungswidrigen Befunde für Patienten einmal näher betrachtet werden. Dies sind:

- (1) der negative Zusammenhang zwischen der singulären Strategie „Vermeidung“ und sexuellem Missbrauch und
- (2) der positive Zusammenhang zwischen der Positivstrategie „Ersatzbefriedigung“ einerseits und Traumatisierung im Allgemeinen, emotionalem Missbrauch (auf Trendniveau), körperlicher Misshandlung und emotionaler Vernachlässigung andererseits.

Zu (1): In erster Linie fällt die signifikant negative Korrelation zwischen sexuellem Missbrauch und Vermeidung auf, zumal ausgehend von der Symptom-Trias der PTBS mit Vermeidung als einem von drei zentralen Symptomen vielmehr ein positiver Zusammenhang mit dieser Copingstrategie zu erwarten gewesen wäre. Als eine mögliche Ursache des erwartungswidrigen Zusammenhangs kommt die unterschiedliche Definition von Vermeidung im Rahmen der PTBS-Diagnostik und des SVF in Betracht. Während etwa mithilfe der in dieser Arbeit verwendeten SVF120-Version habituelle bzw. situationsübergreifende Copingstrategien erfasst werden sollen, bezieht sich Vermeidung bei der PTBS auf Situationen, Orte, Menschen oder Dinge, die mit dem konkreten traumatischen Ereignis assoziiert werden. Dieses Störungsbild betreffend handelt es sich demnach nicht um eine habituelle, sondern vielmehr eine situationsspezifische Vermeidung, die ihrerseits durch traumassozierte Stimuli getriggert wird. Damit im Einklang stellen Erdmann und Jahnke (2008) im Rahmen ihrer Validierungsarbeiten bezüglich des SVF fest, dass die Skala „Vermeidung“ je nach Fragebögen ein jeweils etwas anderes Konstrukt abdeckt. So unterscheidet sich etwa auch die Skala „Escape-Avoidance“ des *Ways of Coping Questionnaire* (WCQ, Folkman & Lazarus, 1985, 1988) von der Skala „Vermeidung“ des SVF (Erdmann & Janke, 2008). Neben einem unterschiedlichen Zeit- und Situationsbezug von Vermeidung in verschiedenen Erhebungsinstrumenten, kann ebenso die Auffassung von Vermeidung als eine singuläre Strategie im SVF relevant sein. Singuläre Strategien können, wie bereits in Kapitel 9.2.5 beschrieben, weder eindeutig dem Be-

reich „positiv“ noch eindeutig dem Bereich „negativ“ zugeordnet werden, sondern sind erst in Abhängigkeit von Stressor bzw. Situation oder Kontext (z. B. Grundpopulation) als Positiv- oder als Negativstrategie zu bewerten (Erdmann & Jahnke, 2008). Wenn einer Belastung beispielsweise tatsächlich (d. h. ohne negative Konsequenzen) ausgewichen werden kann, mag Vermeidung eine adaptive Copingstrategie darstellen, während sie sich bei unausweichlichem (und stattdessen grundsätzlich lösbarem) Stress zumindest langfristig schädlich auswirken sollte. Es ist daher zunächst zu klären, ob eine Stressbewältigung durch Vermeidung bei (traumatisierten) Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eher adaptiv oder maladaptiv ist. Grundsätzlich liegt der Gedanke nahe, dass Vermeidung dysfunktional einsetzt wird (z. B. wenn Stressoren ohnehin langfristig nicht ausgewichen werden kann). Jedoch kann sie insbesondere beim schizophrenen Prodrom (vor allem in nicht traumaassoziierten Situationen) eventuell auch eine funktionale Copingstrategie darstellen. So schützt Vermeidung unter Umständen vor einer drohenden allgemeinen „Reizüberflutung“, die für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko krankheitsfördernd und belastend wirkt, zumal diese ohnehin oftmals unter kognitiven Störungen, die Denken, Konzentration und Aufmerksamkeit betreffen, leiden. Es ließe sich demnach ableiten, dass der gefundene negative Zusammenhang zwischen sexuellem Missbrauch und habitueller Vermeidung anders als es auf den ersten Blick erscheinen mag, nicht zwangsläufig darauf hindeutet, dass Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko sich anstelle von Vermeidung tatsächlich in funktionaler Weise mit Stress konfrontieren. Stattdessen könnte die sexuelle Traumatisierung in Kindheit oder Jugend womöglich dazu führen, dass Betroffene im Krankheitsverlauf vergleichsweise nur noch eingeschränkt Stressoren (in adaptiver Weise) aus dem Weg gehen können. Im Alltag eines Patienten kann es sich bei solch schädlichen Stressoren etwa um eine sensorisch überstimulierende Umgebung, berufliche und schulische Überforderung oder schwierige Familienbeziehungen handeln, denen der Patient aufgrund seiner Beeinträchtigungen (vermutlich anders als gesunde Personen) nicht mehr adäquat ausweichen kann. Dabei begünstigt womöglich mitunter auch die Prodromalsymptomatik als solche eine eingeschränkte Fähigkeit zur Vermeidung von Alltagsstressoren: Etwa könnten bestimmte Basissymptome, wie Eigenbeziehungstendenzen (SPI-A: D4), dazu führen, dass vermeidendes Coping erschwert wird, indem eine Bewertung eigentlich unbedeutender, personunabhängiger Ereignisse störungsbedingt als persönlich relevant erfolgt.

Zu (2): Des Weiteren sind die positiven Korrelationen zwischen der adaptiven Copingstrategie „Ersatzbefriedigung“ und verschiedenen Traumata (Trauma allgemein, körperliche Misshandlung, emotionale Vernachlässigung und auf Trendniveau emotionaler Missbrauch) in der Patientenstichprobe überraschend. Ähnlich wie für gesunde Personen, wäre auch hier vielmehr ein negativer Zusammenhang zu erwarten, zumal eine naturgemäß massive Verletzung von Grundbedürfnissen (durch i. d. R. nahe Bezugspersonen) im Rahmen einer frühen Traumatisierung das Erlernen von Fertigkeiten zur eigenen Bedürfnisbefriedigung eher beeinträchtigen als begünstigen sollte. Eine inhaltlich plausible Begründung für den Befund kann daher an dieser Stelle nicht gegeben werden.

Abschließend bleibt festzustellen, dass bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko, die stärker traumatisiert sind und zu ungünstigerem Coping neigen, kein klarer Zusammenhang (v. a. auf Ebene der Skalensummen) zwischen der habituellen Stressverarbeitung und früher Traumatisierung zu bestehen scheint. Die Ursachen einer solchen Dissoziation bzw. (intuitiv) teils „unplausiblen“ und mutmaßlich maladaptiven Verknüpfung der Stressvariablen gilt es in Folgestudien näher zu beleuchten. Nicht zuletzt ist über die etwaige Bedeutung früher Traumata für die Entstehung einer habituell maladaptiven Stressverarbeitung hinaus auch von weiteren Ursachen auszugehen. Beispielsweise könnten in Anlehnung an den Ansatz eines kognitiven Pfades in eine Psychose auch (krankheitsbedingte) kognitive Defizite zu habituell ungünstigerem Coping im Prodromalstadium beitragen (vgl. Kap. 4.2.2.2 und Kap. 9.3.5).

9.3.7 Zusammenfassung – Zusammenhänge der verschiedenen Stressaspekte

Wie bereits eingangs in Kapitel 9.3 erwähnt, sind die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Stressaspekten für die Kontrollstichprobe insgesamt weitgehend erwartungsgemäß. Sie legen eine klare Assoziation verschiedener zentraler Stressvariablen bei gesunden Personen nahe, während die Befunde für die Patientenstichprobe vielmehr auf eine Fragmentierung des Stressgeschehens im Prodromalstadium einer Psychose hindeuten.

Obwohl inzwischen plausible ätiologische Modelle (z. B. Konzepte wie das der behavioural Sensitization bzw. eines affektiven Pfades in einer Psychose) für die Entstehung einer besonderen Stressempfindlichkeit im Vorfeld (bzw. während) einer psychotischen Entwicklung

vorgebracht und teils auch wissenschaftlich belegt wurden, konnten diese für die vorliegende Patientenstichprobe oftmals nicht oder nur teilweise repliziert werden. Etwa deutet die gefundene negative Korrelation zwischen der morgendlichen Cortisolsekretion und der subjektiven Belastung durch Alltagsstress – anders als es die bisherigen Erklärungsansätze nahelegen – vielmehr auf einen endokrinen *Desensitizationprozess* hin (vgl. Pruessner et al., 2013).

Es lässt sich somit die noch nachhaltig zu überprüfende Hypothese ableiten, dass die besondere Bedeutung von Stress für die Entstehung einer psychotischen Störung möglicherweise mitunter in einer fehlenden (z. B. im Hinblick auf subjektive Alltagsbelastung und frühe Traumatisierung, frühe Traumatisierung und habituelles Coping und weitgehend auch im Hinblick auf HHNA-Aktivität und habituelles Coping) oder veränderten Assoziation (z. B. im Hinblick auf die HHNA-Aktivität und subjektive Alltagsbelastung) zwischen den ansonsten im gesunden Zustand in adaptiver Weise miteinander verknüpften Stressaspekten besteht.

Als Konsequenz für die Behandlungspraxis mag eine besondere Schwierigkeit daher darin bestehen, dass sich die positive Beeinflussung eines Stressaspektes (z. B. der HHNA-Aktivität) nicht automatisch günstig auf einen weiteren (z. B. auf Coping) auswirken sollte, bzw. umgekehrt. Eine Ausnahme stellt vermutlich die Assoziation von subjektiver Alltagsstressbelastung und Coping dar: Sieht man davon ab, dass korrelative Analysen im Rahmen von Querschnittsstudien grundsätzlich keine kausalen Schlussfolgerungen erlauben, lässt sich womöglich durch Förderung adaptiver Copingstrategien die subjektive Alltagsstressbelastung reduzieren. Ähnlich vermuten Traue et al. (2000), dass Alltagsstress deshalb mit Bewältigungsstrategien im Sinne des SVF korreliert, weil sich manche Strategien als erfolgreicher zur Minderung von Alltagsstress und andere als ungünstiger zur Stressreduktion erweisen.

Insgesamt bedarf es jedoch hinsichtlich der gefundenen Zusammenhänge zwischen verschiedenen Stressaspekten für beide Personengruppen Replikationsstudien, die möglichst vor dem Hintergrund eines Längsschnittdesigns über die in der vorliegenden Arbeit angestellten Plausibilitätserwägungen hinaus kausale Schlussfolgerungen ermöglichen.

9.4 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychopathologie bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

Hinsichtlich der Diskussion etwaiger Zusammenhänge zwischen psychopathologischen Auffälligkeiten beim schizophrenen Prodrom und einzelnen Stressaspekten sei vorab darauf hingewiesen, dass der Risikoindex in der Patientenstichprobe wider Erwarten mit nur wenigen Prodromalsymptomen assoziiert war (vgl. Kap. 8.4): Dabei ging die Zugehörigkeit zu einer höheren Risikoklasse (lediglich) mit einer Verschlechterung des Funktionsniveaus (SOPS: N6), der Negativsymptomatik insgesamt (nach SOPS), der desorganisierten Symptomatik insgesamt (nach SOPS) sowie einer Zunahme von sozialer Passivität und Apathie (PANSS: N4) einher. Dieser Befund legt nahe, dass etwa eine Aggravation der (attenuierten) Positivsymptomatik, anders als es (u. a.) im Vorfeld erwartet wurde (s. Kap. 6 Hypothese 14), offenbar nicht zwangsläufig eine größere Psychosenähe gemäß Ruhrmann et al. (2010) impliziert.

9.4.1 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusammenhang der Stressaspekte und quantitativem Psychoserisiko nach Ruhrmann et al. (2010) diskutiert. Abbildung 9 gibt vorab eine Übersicht über die gefundenen Assoziationen zwischen Psychoserisiko und Stressaspekten.

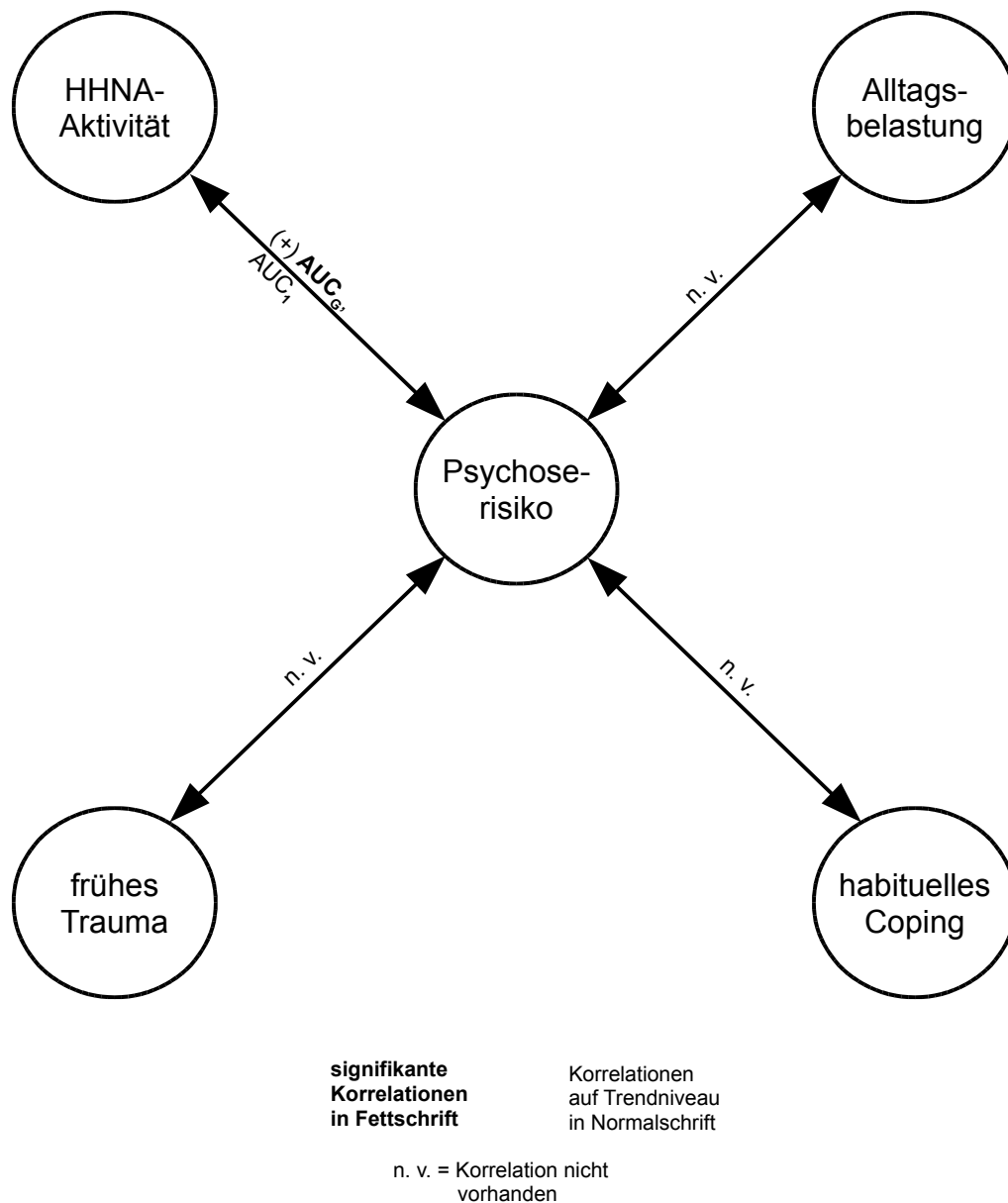


Abbildung 9. Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko

9.4.1.1 Cortisolsekretion und Psychoserisiko

Ein größeres individuelles Psychoserisiko nach Ruhrmann et al. (2010) ging, wie im Ergebnisteil dargestellt, mit einer höheren Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) sowie auf Trendniveau mit einer höheren AUC_1 einher. Im Einklang mit diesem Befund berichten auch andere Autoren, dass eine psychotische Entwicklung mit Veränderungen in der Cortisolsekretion assoziiert ist (z. B. Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al.,

2008; Mondelli et al., 2010a). Etwa konnten Sachar et al. (1970) ein höheres Cortisollevel unmittelbar vor einer psychotischen Episode als in Phasen der Remission belegen. Sie leiten daraus ab, Stress bzw. ein erhöhtes Cortisollevel stelle möglicherweise die Ursache einer Symptomexazerbation dar (ebd.). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Walker et al. (2010): Ihre bereits erwähnte Longitudinalstudie belegt für Patienten, die im Verlauf eine Psychose entwickelten (und demnach, rückblickend betrachtet, das höhere Risiko aufwiesen), eine deutlich höhere morgendliche Cortisolsekretion 7 bis 10 bzw. 12 bis 14 Monate nach Studienbeginn (jedoch meist noch vor dem Übergang in eine Psychose) als für Risikopatienten, die innerhalb von fünf Jahren nicht psychotisch wurden. Ein Anstieg in der Cortisolsekretion könnte demnach einen Effekt auf Hirnregionen haben, die bei der Entstehung psychotischer Symptome involviert sind (ebd.).

Auch wenn der Risikoindex nach Ruhrmann et al (2010) in der vorliegenden Arbeit lediglich mit zwei Negativsymptomen (SOPS: N6, PANSS: N4) bzw. der Negativsymptomatik und desorganisierten Symptomen insgesamt (nach SOPS) korrelierte, wird die Annahme, dass endokrine Prozesse mit dem Erkrankungsgrad bzw. der Psychosenähe des Patienten zusammenhängen, zudem durch Studien zur Assoziation von Symptomatik und Cortisolsekretion gestützt. So wurde sowohl für bestimmte Symptome als auch für die generelle Symptombelastung bei Schizophrenen und bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eine Korrelation mit dem Cortisollevel gefunden (Sachar et al., 1970; Franzen, 1971; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001; Corcoran et al., 2012). Darüber hinaus belegen Studien einen Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und dem Ausmaß (prä-)psychotischer (Positiv- und) Negativsymptomatik (Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001, 2013). Sie untermauern damit die Annahme, dass der Ausprägungsgrad der Erkrankung (in Form der Intensität bestimmter Symptome) mit Veränderungen im Cortisollevel einhergeht.

Von Studien ausgehend, denen zufolge Schizophrene verglichen mit gesunden Personen eine abgeschwächte Cortisolreaktion bei Stimulation aufweisen (vgl. Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a), überrascht der Befund einer positiven Korrelation (auf Trendniveau) zwischen dem morgendlichen Cortisolanstieg (AUC_1) und dem Psychoserisiko. Als potentielle Ursache für die bei Schizophrenen im Vergleich zu Patienten im Prodromalstadium einer Psychose veränderte HHNA-Reaktivität wurden bereits in Kapitel 9.2.2 Prozesse im Sinne einer Downregulation diskutiert.

Derzeit ist nicht abschließend geklärt, wie sich die basale und stimulierte morgendliche Cortisolsekretion im Krankheitsverlauf im Detail verändern. Es bedarf daher Längsschnittstudien, die die morgendliche Cortisolsekretion (im Idealfall) vor Identifikation erster Prodromalsymptome über die Prodromalphase hinweg bis hin zur chronischen Erkrankung und schließlich in Phasen der Remission erfassen.

9.4.1.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Psychoserisiko

In der vorliegenden Patientenstichprobe gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem individuellen Psychoserisiko und der subjektiven Belastung durch alltägliche Ereignisse (s. Kap. 8.4.1.2). Auch eine Varianzanalyse erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Alltagsstressbelastung zwischen psychoseferneren und psychosenäheren Patienten.

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Risikoausprägung ein positiver Zusammenhang besteht, wurde zum einen aus dem Konzept der behavioural Sensitization abgeleitet, demzufolge eine traumaassoziierte erhöhte Alltagsstressempfindlichkeit einen Vulnerabilitätsfaktor für eine Psychose bildet (Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys & van Os, 2007). Zum anderen wurde ein solcher Zusammenhang vor dem Hintergrund der Befunde von Norman und Malla (1994) sowie von Myin-Germeys et al. (2005) erwartet. Die Autoren berichten sowohl für Patienten mit Schizophrenie als auch für Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome eine Assoziation zwischen kleineren Stressoren und der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag (Norman & Malla, 1994; Myin-Germeys et al., 2005). Es wurde daher vermutet, das Psychoserisiko, das sich nach Ruhrmann et al. (2010) mitunter aus den Ausprägungen attenuierter Positivsymptome der SOPS (P1 bis P5) berechnet, gehe ebenso positiv mit einer erhöhten subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren einher. Diese Annahme wurde zum einen nicht bestätigt, zum anderen ist sie vor dem Hintergrund einer ausbleibenden Korrelation zwischen Risikoindex und prodromaler Positivsymptomatik problematisch. Zudem fällt die Richtung der nicht signifikanten Korrelation ($r = -.293$, $p = 0.104$) auf, die (wenn überhaupt) auf einen umgekehrten Zusammenhang hindeutet, dem zufolge die

Empfindlichkeit gegenüber daily Hassles im frühen Prodromalstadium eher höher zu sein scheint als im weiteren Verlauf.

Dies wirft die Frage auf, zu welchem Zeitpunkt eine mutmaßliche Sensitivierung gegenüber Alltagsstress überhaupt entsteht. Einen Erklärungsansatz mag auch hier das Konzept der behavioural Sensitization liefern, das von einem kumulativen Effekt von *frühen* kritischen Lebensereignissen auf die emotionale Reaktivität auf alltägliche Stressoren ausgeht (Kanner et al. 1981; Eckenrode, 1984; Myin-Germeys et al., 2003a; Myin-Germeys & van Os, 2007). Es wäre demnach möglich, dass sich eine erhöhte Stressempfindlichkeit bereits im Vorfeld erster Prodromalsymptome entwickelt und demnach nicht zwangsläufig noch mit späteren (prodromalen) Krankheitsprozessen in Zusammenhang steht.

Künftige Studien sollten daher untersuchen, ob und inwiefern sich die subjektive Alltagsstressbelastung mit den verschiedenen Krankheitsphasen (prämorbid Phase, Prodromalstadium, psychotische Phase, Remission) verändert und inwiefern dieser Veränderungsprozess eventuell durch weitere Faktoren (z. B. kritische Lebensereignisse) moderiert wird.

9.4.1.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Psychoserisiko

Anders als erwartet, erbrachten Korrelationsanalysen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem individuellen Psychoserisiko und traumatischen Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend nach dem CTQ. Ebenso ergab der Vergleich dreier Risikogruppen hinsichtlich der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung keinerlei bedeutsame Unterschiede in Abhängigkeit von der Psychosenähe.

Eine fehlende Assoziation von früher Traumatisierung und gegenwärtigem Psychoserisiko im Prodromalstadium scheint dem Befund einer höheren Belastung durch kritische Lebensereignisse bei Schizophrenen und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko (z. B. Lysaker et al., 2001, 2005; Resnick et al., 2003; Janssen et al., 2004; Gearon et al., 2003; Mueser et al., 2004; Lardinois et al., 2011; Larsson et al., 2013) entgegen zu stehen. Auch ist sie in Anbetracht der Behavioural-Sensitization- und Affective-Pathway-to-Psychosis-Konzepte (zunächst) irritierend.

Eine Erklärung für eine beidseitige Unabhängigkeit von Psychosenähe im Prodromalstadium und Traumatisierung könnte sein, dass kritische Lebensereignisse als Vulnerabilitätsfaktoren

ren eventuell insbesondere in der prämorbid Phase bzw. noch lange vor dem Auftreten erster Symptome ihre Wirkung entfalten. So innervieren sie womöglich Prozesse im Sinne der „behavioural Sensitization“ oder senken gemeinsam mit weiteren Vulnerabilitätsfaktoren (z. B. einem genetischen Risiko, Geburtskomplikationen usw.) die individuelle Erkrankungsschwelle gemäß dem VSB-Modell von Nuechterlein (1987) ab, ohne aber den späteren Krankheitsverlauf quantitativ zu beeinflussen. Stattdessen bedingen sie, wie es die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nahelegen, vermutlich vielmehr die Phänomenologie (d. h. die Symptomatik) der Erkrankung (vgl. Kap. 9.4.2.3). Damit im Einklang beobachteten auch Greenfield et al. (1994), dass Traumatisierung zwar mit bestimmten Symptomen (dissoziative Symptome) korreliert, jedoch nicht mit der Remissionsrate assoziiert ist. Das Ausmaß der Erkrankung bzw. die Psychosenähe wird daher möglicherweise stärker durch Faktoren beeinflusst, die mit einer größeren zeitlichen Kontingenz auftreten (z. B. die Intensität der Stimulation durch das Umfeld, Fertigkeiten im Hinblick auf das Symptommanagement, Verfügbarkeit von Unterstützungsangeboten usw.) und damit gegenwärtig wirksam werden.

Nicht zuletzt ist vor dem Hintergrund des Behavioural-Sensitization-Prozesses ebenso plausibel, dass sich der erwartete, positive Zusammenhang nicht aufdecken lässt, weil eine Assoziation zwischen Traumata und Psychosevulnerabilität diesem Ansatz zufolge über eine durch Traumatisierung erhöhte Alltagsstressempfindlichkeit vermittelt wird und demnach nur mittelbar bestehen sollte. Es bedarf daher weiterer Studien, die etwaige Zusammenhänge zwischen diesen drei Variablen näher beleuchten und darüber hinaus prüfen, ob sich, wie in dieser Arbeit angenommen (vgl. Kap. 9.4.2.3), nach Aufkommen erster Krankheitsanzeichen ein primär qualitativer (und weniger ein quantitativer) Einfluss von Traumata auf den Krankheitsverlauf bestätigen lässt.

9.4.1.4 Habituelle Stressverarbeitung und Psychoserisiko

Zwischen der Risikoausprägung und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien zeigten sich in der vorliegenden Patientenstichprobe ebenfalls keine signifikanten Korrelationen. Ähnlich wie für die subjektive Alltagsstressbelastung wäre vor dem Hintergrund einer nachweislich dysfunktionaleren Stressverarbeitung bei Schizophrenen bzw. Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Vergleich zu gesunden Personen (vgl. Böker et al., 1989; van den

Bosch et al., 1992; Wiedl, 1992; van den Bosch & Rombouts, 1997; Jansen et al., 1998, 2000; Horan & Blanchard, 2003; Horan et al., 2007; Rudnick & Martins, 2009; Lee et al., 2011; Phillips et al., 2012) zu erwarten gewesen, dass Coping mit dem Psychoserisiko assoziiert ist. Zudem ist der ausbleibende Zusammenhang beider Variablen auch vor dem Hintergrund des Befunds von Lee et al. (1993) und Strous et al. (2005) auffällig, dem zufolge adaptives Coping mit einem besseren und maladaptives Coping mit einem schlechteren Outcome bzw. Krankheitsstadium bei Schizophrenen assoziiert zu sein scheint. Darüber hinaus besteht ein gewisser Widerspruch in Bezug auf die inzwischen gut belegte Annahme, dass allgemeine kognitive Beeinträchtigungen, die sich auch im Copingverhalten manifestieren sollten, Endophänotypen schizophrener Störungen darstellen (vgl. Green, 1998; Cosway et al., 2000; Weickert et al., 2000; Harvey et al., 2004; Myin-Germeys & van Os, 2007) und dass Copingfertigkeiten demgegenüber als persönliche Schutzfaktoren gegen eine psychotische Entwicklung zu verstehen sind (Nuechterlein, 1987).

Nicht zuletzt wäre umgekehrt auch zu erwarten gewesen, dass kognitive Beeinträchtigungen, die häufig das Prodromalstadium prägen (Klosterkötter et al., 2001; Ruhrmann et al. 2003; Schultze-Lutter, 2001), funktionales Coping erschweren, das wiederum kognitiven Prozessen unterliegt. Im Hinblick auf dieses erwartungswidrige Ergebnis sind künftig Studien erforderlich, die etwaige Zusammenhänge zwischen habituellem Coping und der Progredienz einer psychotischen Entwicklung genauer untersuchen.

9.4.1.5 Zusammenfassung – Stressaspekte und Psychoserisiko

In der vorliegenden Arbeit waren, abgesehen von der Cortisolsekretion, die erhobenen Stressaspekte nicht mit dem individuellen Psychoserisiko assoziiert. Hinsichtlich der morgendlichen Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) und dem morgendlichen Cortisolanstieg (AUC_I) ergab sich in der Patientenstichprobe ein positiver Zusammenhang mit der Psychosenähe, der mit Befunden anderer Studien vereinbar ist (z. B. Sachar et al., 1970; Walker & Diforio, 1997; Ryan et al., 2004; van Winkel et al., 2008b; Walker et al., 2008; Mondelli et al., 2010a; Walker et al., 2010). Es wurde weiterhin darauf Bezug genommen, inwiefern eine (auf Trendniveau) positive Assoziation des morgendlichen Cortisolanstiegs (AUC_I) und der Psychosenähe dem Befund einer abgeschwächten, stimulierten Cortisolreaktion bei Schizophrenen entgegen stehen

könnte (Albus et al., 1982; Breier et al., 1988; Jansen et al., 1998; Brenner et al., 2009; Mondelli et al., 2010a). Dabei wurde abgesehen davon, dass die auf Trendniveau gefundene Korrelation in Folgestudien zu überprüfen ist, eine etwaige Downregulation der HHNA-Aktivität im psychotischen Krankheitsverlauf als mögliche Ursache eines nach Erkrankung abgeschwächten stimulierten Cortisolanstiegs in Betracht gezogen. Abschließend wurde der derzeit noch geringe Wissensstand bezüglich (längsschnittlicher) Veränderungen der Cortisolsekretion in den verschiedenen Krankheitsphasen herausgestellt und auf künftige Studien verwiesen. Sollten Replikationsstudien für das Prodromalstadium spezifische Eigenheiten der HHNA-Aktivität aufdecken, könnte dies womöglich weiteren Anlass dazu geben, das schizophrene Prodrom (nun doch) als eine eigenständige diagnostische Kategorie – nicht nur mit psychopathologischen Spezifika, sondern auch mit idiosynkratischen Beziehungen zu mutmaßlichen Einflussfaktoren, wie Stress – aufzufassen.

Den ausbleibenden Zusammenhang zwischen Psychoserisiko und Alltagsbelastung betreffend, wurde für eine potentielle Erklärung auf (frühe) Sensitizationprozesse rekuriert. Diesem zufolge könnte eine erhöhte Alltagsstressempfindlichkeit, wie sie auch in den Gruppenvergleichen der vorliegenden Arbeit aufgedeckt wurde, möglicherweise schon in der prämorbid Phase entstehen. Es wurde daher die Frage aufgeworfen, ob eine früh entstandene (subjektive) Alltagsstressempfindlichkeit eventuell später in keinem direkten Zusammenhang mehr mit dem Krankheitsverlauf selbst (z. B. in Form einer zunehmenden Psychosenähe) steht.

Ähnlich wurde im Hinblick auf den nicht gefundenen Zusammenhang zwischen Psychoserisiko und kritischen Lebensereignissen vermutet, dass eine frühe Traumatisierung möglicherweise nicht auf direktem Wege eine psychotische Entwicklung begünstigt. Vielmehr könnte eine frühe Traumatisierung insbesondere über das Zusammentreffen mit anderen Vulnerabilitätsfaktoren und die durch sie in Gang gesetzten moderierenden Prozesse (z. B. behavioural Sensitization) wirken. Diese Prozesse könnten ebenfalls bereits vor dem Auftreten erster Prodromalsymptome stattfinden, so dass eine frühe Traumatisierung womöglich aufgrund einer fehlenden zeitlichen Kontingenz von der quantitativen Ausprägung der Störung im Prodromalstadium (Risikograd) unabhängig sein könnte.

Ebenso war habituell adaptives und maladaptives Coping in der vorliegenden Arbeit nicht mit dem Psychoserisiko assoziiert. Vor dem Hintergrund der (wenigen) bisherigen Studien (Lee et al., 1993; Strous et al., 2005), der protektiven Eigenschaften adaptiven Copings gemäß dem VSB-Modell von Nuechterlein (1987) und eigenen Plausibilitätserwägungen zu etwaigen

kausalen Beziehungen war dieser Befund erwartungswidrig. Es sollte daher in künftigen Studien überprüft werden, ob sich der hiesige Befund bestätigen lässt oder ob möglicherweise doch intraindividuell weitgehend stabile Copingmuster den weiteren (Krankheits-)Verlauf (z. B. von der Phase vor den ersten spezifischen oder unspezifischen Prodromalsymptomen über das frühe und späte Prodromalstadium und floride Episoden bis hin zu Phasen der Remission) beeinflussen, und vice versa.

9.4.2 Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik

Das folgende Kapitel diskutiert die Befunde zum Zusammenhang zwischen der Prodromalsymptomatik und den vier Stressaspekten. Wie bereits in Kapitel 8.4.2 aufgelistet, wurden folgende psychotische Prodromalsymptome in die Analyse eingeschlossen: die neun prädikativen Basissymptome (COGDIS) und die zehn ausgewählten dissoziativen Symptome des SPI-A, die fünf positiven und sechs negativen Symptome der SOPS, die sieben positiven und negativen Symptome der PANSS sowie die Depressivität (nach dem MADRS-Summscore). Schließlich flossen auf Ebene der Skalensummen zusätzlich die Summe aus den vier desorganisierten und den vier generellen Symptomen der SOPS (vgl. McGlashan et al., 1999) sowie aus den 16 generellen Symptomen der PANSS (vgl. Kay et al., 1987) in die Analyse ein. Abbildung 10 gibt einen Überblick über die Befunde zum Zusammenhang von Stressaspekten und Prodromalsymptomatik.

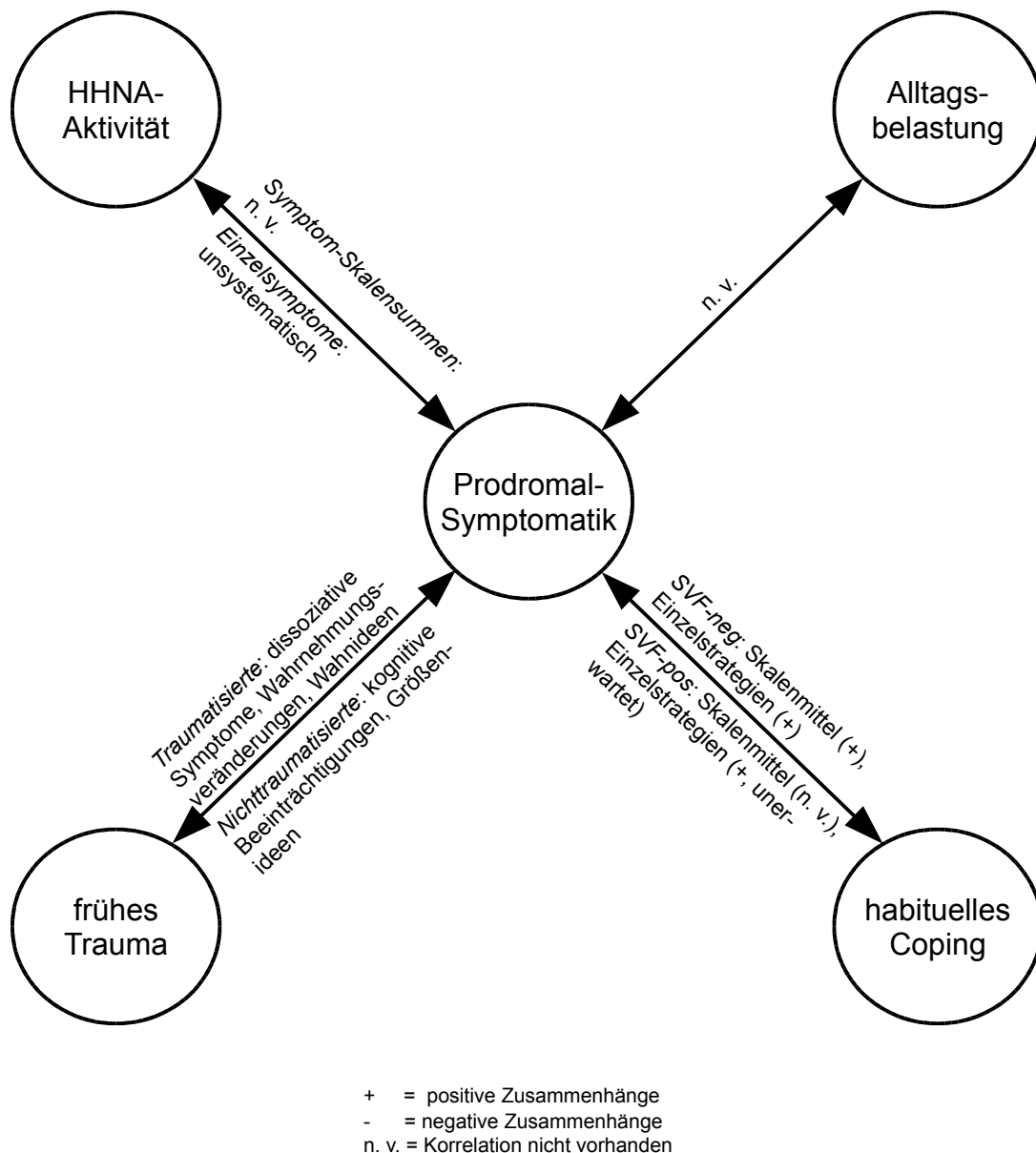


Abbildung 10. Zusammenhang von Stressaspekten und Prodromalsymptomatik

9.4.2.1 Cortisolsekretion und Prodromalsymptomatik

Wie in Kapitel 8.4.2.1 dargestellt, wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko zwischen der Cortisolsekretion und bestimmten Symptomen oder Symptombereichen Zusammenhänge nachweisen lassen. Dabei wurde vor dem Hintergrund vorliegender Befunde für Positivsymptome (Sachar et al, 1970; Franzen, 1971; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001, 2013; Corcoran et al., 2012) bzw. Positiv-, Negativ- und teils auch desorganisierte

Symptome (Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000; Walker et al., 2001, 2013) eine positive Korrelation mit der Cortisolsekretion erwartet. Die Analysen auf Ebene der Symptom-Skalensummen ergaben jedoch keinerlei signifikante Assoziationen innerhalb der untersuchten Patientenstichprobe.

Eine Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse mag das frühe Krankheitsstadium sein. So wurden Zusammenhänge zwischen dem Cortisollevel und der Symptomatik bisher meist bei bereits psychotischen Patienten nachgewiesen. Eine Ausnahme bilden die Studien von Walker et al. (2001, 2013) und Corcoran et al. (2012), die Patienten mit schizotypischen Symptomen bzw. CHR-Patienten untersuchten. Denkbar wäre, dass sich derartige Assoziationen in einer eher frühen Prodromalphase womöglich noch nicht manifestiert haben, zumal die vorliegende Patientenstichprobe gemäß dem Risikoindex nach Ruhrmann et al. (2010) als eher psychoserfern einzuordnen ist. Hiermit im Einklang konnten auch Corcoran et al. (2012) für die Positivsymptomatik insgesamt keine Assoziation mit der Cortisolsekretion belegen. Weiterhin beobachteten auch Walker et al. (2013) selbst mithilfe einer vergleichsweise großen CHR-Stichprobe (N = 256) lediglich einen schwachen Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen morgendlichen Cortisollevel und der Prodromalsymptomatik. Dabei hatten Walker et al. (2013) außerdem, anders als es inzwischen methodisch nahegelegt wird (z. B. von Pruessner et al., 1997; Wüst et al., 2000a, 2000b; Edwards, 2001a), das Morgencortisol nicht in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erwachens erhoben. Zudem sei hinsichtlich des Befunds von Walker et al. (2001) auf den kleinen Stichprobenumfang (N = 12) und die ebenfalls nicht auf den Aufwachzeitpunkt bezogenen Cortisolmessungen hingewiesen.

Wie Kapitel 8.4.2.1 zu entnehmen ist, zeigten sich in der vorliegenden Arbeit allerdings für ein paar einzelne Symptome (schwache) Zusammenhänge mit dem Baselinecortisol, AUC_G , AUC_1 und dem MnInc: Etwa konnte eine negative Assoziation von kognitiven Positivsymptomen und dem Baselinecortisol bzw. der Gesamtcortisolsekretion nach dem Erwachen beobachtet werden. Dieser negative Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und Symptomatik steht im Widerspruch zu dem Befund von Walker et al. (2013). Schließlich ließen die darüber hinaus gefundenen Zusammenhänge zwischen Cortisolsekretion und Prodromalsymptomatik insgesamt kein bestimmtes Assoziationsmuster erkennen.

9.4.2.2 Subjektive Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik

Nur sehr wenige Studien befassten sich bisher explizit mit dem Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Symptomatik bei Schizophrenen und Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko. In Anlehnung an Norman und Malla (1994) sowie Myin-Germeys und Mitarbeiter (2005), die eine positive Korrelation zwischen kleineren Stressoren und der Intensität psychotischer Positivsymptome im Alltag bei Schizophrenen bzw. bei Schizophrenen und Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität für das Auftreten psychotischer Symptome beobachteten, wurde untersucht, ob sich in der vorliegenden Patientenstichprobe eine Assoziation von subjektiver Alltagsstressbelastung und Positivsymptomatik belegen lässt. Darüber hinaus wurden explorativ die Zusammenhänge zwischen Alltagsstressbelastung und Negativ- bzw. Basissymptomen sowie dissoziativen, generellen und desorganisierten Symptomen und Depressivität betrachtet. Wie in Kapitel 8.4.2.2 dargestellt, erwies sich die über drei Tage gemittelte Alltagsstressbelastung (ebenso wie die Stressreagibilität) in der vorliegenden Patientenstichprobe als unabhängig von der Prodromalsymptomatik.

Der ausbleibende Zusammenhang zwischen der subjektiven Belastung durch alltägliche Stressoren und der Prodromalsymptomatik steht im Gegensatz zu den Befunden von Norman und Malla (1994) und Myin-Germeys et al. (2005). Ebenso vor dem Hintergrund von Plausibilitätserwägungen sowie Befunden zur Bedeutung des Expressed-Emotion-Levels einer Familie (eine Spezialform von Alltagsstress) für den Krankheitsverlauf von Schizophrenen (Brown et al., 1972; Vaughn & Leff, 1976; Kuipers, 1979; Vaughn et al., 1984; Kavanagh, 1992; Butzlaff & Hooley, 1998; O'Brien et al., 2009) überrascht eine Unabhängigkeit von subjektiver Alltagsstressbelastung und Symptomatik. Konsistent ist der Befund lediglich mit der ebenfalls gefundenen wechselseitigen Unabhängigkeit von subjektiver Alltagsstressbelastung und Psychosenähe (s. Kap. 8.4.1.2), wobei jedoch auch diese sich als hypothesenkonträr erwies.

9.4.2.3 Traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und Prodromalsymptomatik

Weiterhin wurden für die vorliegende Patientenstichprobe etwaige Zusammenhänge zwischen frühen kritischen Lebensereignissen und dissoziativen bzw. Positivsymptomen im Prodromal-

stadium untersucht. Anlass hierzu gaben bisherige Befunde, wonach sich die Symptomatik psychotischer Patienten mit Traumaerfahrungen (insbesondere sexuelle Übergriffe) von der Symptomatik nichttraumatisierter Patienten unterscheidet (Hainsworth et al., 2011) und zudem auf Symptomebene sowohl Positivsymptome (Lysaker & LaRocco, 2008) als auch dissoziative Symptome mit (Kindheits-)Traumata korrelieren (Holowka et al., 2003; Schäfer et al., 2006; Goff et al., 1991; Greenfield, et al., 1994; Hardy, et al., 2005). Explorativ wurden in der vorliegenden Arbeit traumatisierte und nichttraumatisierte Patienten auch hinsichtlich der Ausprägung weiterer Symptome (prädikative Basissymptome nach SPI-A, Negativsymptomatik nach SOPS und PANSS, jeweils Subskala und Einzelsymptome) miteinander verglichen (s. Kap. 8.4.2.3).

Während sich auf Ebene der Skalensummen (aus den zehn dissoziativen Symptomen nach SPI-A sowie den fünf bzw. sieben Positivsymptomen nach SOPS und PANSS) keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen traumatischen Erfahrungen und Prodromalsymptomatik ergaben, zeigten sich für einzelne Symptome auf Trendniveau (mit Ausnahme eines signifikanten Gruppenvergleichs, s. Anh. 19) Gruppenunterschiede zwischen traumatisierten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko. Die Gruppenvergleiche belegen für (aufgrund von körperlicher Misshandlung, sexuellem Missbrauch sowie emotionaler und körperlicher Vernachlässigung) traumatisierte Patienten im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende Traumaerfahrung teils tendenziell höhere Ausprägungen in dissoziativen Symptomen (z. B. somatischer Depersonalisation, Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen) und/oder potentiell dissoziativen Wahrnehmungsveränderungen (z. B. Mikropsien/Makropsien, Wahrnehmungsveränderungen im Bereich des Riechens, Schmeckens und Fühlens) und/oder Positivsymptomen (ungewöhnliche Denkinhalte/wahnhaftige Ideen, Abweichungen in der Wahrnehmung, Erregung). Demgegenüber litten Nichttraumatisierte tendenziell unter höheren Ausprägungen in einzelnen kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Konzeptuelle Desorganisation bzw. Formale Denkstörungen, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Gedankendrängen/ -jagen, mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache) und/oder Größenideen.

Wenn auch nur als Trend, so ist der Befund einer mit dem Vorliegen von Traumata assoziierten Symptomatik im Einklang mit dem weiterer Studien, auf die bereits im theoretischen Teil der Arbeit Bezug genommen wurde: So berichten etwa Lysaker und LaRocco (2008) für Patienten mit einer Störung aus dem Schizophreniespektrum, die alle mindestens ein traumatisches Ereignis aus ihrer Vergangenheit angaben, eine positive Korrelation zwischen (psychoti-

schem) Wahn auf der einen und Intrusionen, Vermeidung und der Anzahl signifikanter Traumaskalen des TSI auf der anderen Seite. Auch in der bereits erwähnten Studie von Goldstone et al. (2012) bildeten Kindheitstraumata sowohl bei gesunden Personen (hier: emotionale Traumata) als auch bei Psychosepatienten (hier: sexuelle Traumata) in Kombination mit späterer Belastung durch Alltagsstress zuverlässige Prädiktoren für die Vulnerabilität für Halluzinationen. Nicht zuletzt sind die auf Trendniveau gefundenen Gruppenunterschiede mit der von Lysaker und LaRocco (2008) beobachteten positiven Korrelation zwischen Halluzinationen und der Gesamtzahl erhöhter TSI-Traumaskalen konsistent (Lysaker & LaRocco, 2008).

Vorbehaltlich einer künftigen Replikation kann demnach für Schizophrene und Patienten im Prodromalstadium einer Psychose ein mit nicht (prä-)psychotischen Personen vergleichbares Erleben von Traumasymptomen angenommen werden, wobei sich die Traumatisierung bei Patienten offenbar in einer charakteristischen prodromalen (bzw. psychotischen) Symptomatik abbildet (vgl. ebd.). Damit im Einklang konnte in der vorliegenden Arbeit auf Ebene einzelner Symptome zum Beispiel bei sexuell-traumatisierten Patienten (auf Trendniveau) eine höhere Ausprägung in somatischer Depersonalisation im Vergleich zu nicht sexuell-traumatisierten Patienten beobachtet werden. Auf den eigenen Körper bezogene traumatische Erfahrungen, die beim Opfer mitunter das Gefühl hervorrufen können, vom eigenen Selbst (seinen Handlungen, seiner Umgebung und seinem Körper) abgetrennt zu sein (Fiedler, 2002), scheinen sich somit möglicherweise in einer spezifischen Symptomatik widerzuspiegeln. Dieser Erklärungsansatz ist im Einklang mit dem Befund von Thompson und Mitarbeitern (2010), dem zufolge attenuierte psychotische Symptome mit sexuellem Inhalt bei UHR-Patienten positiv mit sexuellen Kindheitstraumata in der Vorgeschichte assoziiert zu sein scheinen. Insgesamt liefern die in der vorliegenden Arbeit vereinzelt gefundenen Gruppenunterschiede – auch wenn sie das Signifikanzniveau verfehlen (s. Kap. 8.4.2.3) – einen weiteren Hinweis auf ein bei früh traumatisierten Patienten phänomenologisch anderes Symptommusters im Vergleich zu Patienten, die keine frühen Traumata erlitten.

Darüber hinaus deuten die Befunde in Anbetracht nicht signifikanter Korrelationen zwischen früher Traumatisierung und dem quantitativen Psychoserisiko (s. Kap. 8.4.1.3) darauf hin, dass traumatisierte Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko aufgrund ihrer Erlebnisse möglicherweise nicht stärker beeinträchtigt oder gefährdeter sind, eine Psychose zu entwickeln, sondern dass bei ihnen eventuell vielmehr (qualitativ) andere (prä-)psychotische Symptome im Vordergrund stehen als bei Patienten ohne frühe Traumatisierung. Dieser Befund ist,

wie bereits erwähnt, mit dem von Greenfield et al. (1994) vereinbar. Die Autoren fanden ebenfalls für früh traumatisierte FEP-Patienten signifikant mehr dissoziative Symptome im Vergleich zu nichttraumatisierten Patienten, konnten jedoch gleichzeitig keinen bedeutsamen Einfluss von Missbrauchserfahrungen auf die Erholungsrate oder die Dauer des Klinikaufenthalts feststellen (ebd.). Darüber hinaus postulieren auch Myin-Germeys und van Os (2007), dass der Pfad über Traumatisierung primär in den Good-Outcome-Subtyp der Psychose münde (s. Abb. 5).

Sofern sich diese Annahme in Folgestudien erhärten und präzisieren lässt, hat sie mitunter wichtige praktische Implikationen (vgl. auch Myin-Germeys & van Os 2007; Thompson et al., 2010). Zum einen könnte sie differentialdiagnostisch beispielsweise für die Abgrenzung einer beginnenden Psychose von anderen psychischen Störungen (z. B. einer PTBS oder dissoziativen Störung) oder gar von „gesunden“ psychischen Prozesse hilfreich sein (Yung, Nelson, Baker, Buckby, Baksheev & Cosgrave, 2009; Thompson et al., 2010). Zum anderen gibt die tendenziell unterschiedliche Symptomatik bei traumatisierten im Vergleich zu nichttraumatisierten Patienten im Prodromalstadium Anlass zur Vermutung, traumatisierte Patienten bedürften eventuell einer spezifischen (psychotherapeutischen) Behandlung (vgl. Schäfer & Fisher, 2011). Sie impliziert, traumatisierte Patienten nicht nur unter Berücksichtigung der dominierenden Symptomatik (z. B. Positiv- versus Negativsymptomatik) therapeutischen Maßnahmen zuzuführen, sondern hierbei auch die aus ihrer Biographie resultierenden, idiosynkratischen Symptome zu beachten. Etwa sollten Folgestudien klären, ob Patienten mit schizophrenen Symptomen mit dissoziativem Charakter zum Beispiel aus bestimmten Elementen der Traumatherapie (z. B. Psychoedukation, Stabilisierungstechniken, Wiederherstellen eines Gegenwartsbezugs) einen Nutzen ziehen können (ebd.). Neben einer auf die psychotische und traumaassoziierte Störung (z. B. PTBS, dissoziative Störung) wechselseitig Bezug nehmenden Psychoedukation könnte sich womöglich – je nach Therapiezielen und Stabilität des Patienten – auch die (vorsichtige) Integration der traumatischen Erlebnisse in die eigene Lebensgeschichte als wirksam erweisen.

Bei der Auswahl therapeutischer Interventionen für eine derart integrative Behandlung mag es sinnvoll sein, (parallel) eine Linderung beider Störungen anzustreben, zumal sich die Aggravation der einen voraussichtlich ungünstig auf die andere auswirken wird. Umgekehrt ist ebenso zu vermuten, dass die Besserung einer Erkrankung positiven Einfluss auf die Behandlung der zweiten nimmt: So hat möglicherweise das Wiederherstellen eines somatischen,

kognitiven und emotionalen Realitätsbezugs im Falle (prä-)psychotischer Wahrnehmungsveränderungen und Wahnideen gleichsam einen positiven Effekt auf traumassozierte Ängste, zumal traumatisierte Patienten häufig darunter leiden, das Traumaereignis in Form von Intrusionen immer und immer wieder zu erleben und aufgrund damit einhergehender „Emotionen in Originalform“ in gewisser Weise in der Vergangenheit zu verharren (Ehlers, 1999, S. 15).

Schließlich bliebe in künftigen Behandlungsstudien auch zu prüfen, ob demgegenüber Patienten, die in Kindheit und Jugend keine traumatischen Erfahrungen machten und – wie die vorliegenden Befunde es nahelegen – vergleichsweise stärker unter kognitiven Störungen leiden, stattdessen stärker von Interventionen profitieren, die speziell auf die Linderung dieser Beeinträchtigungen abzielen.

9.4.2.4 Habituelle Stressverarbeitung und Prodromalsymptomatik

Da Stress offenbar vor dem Hintergrund einer gewissen Vulnerabilität mit dem Ausbruch einer psychotischen Erkrankung assoziiert ist und er deren Verlauf darüber hinaus ungünstig zu beeinflussen scheint (Rosenthal, 1970; Arieti, 1974; Nuechterlein, 1987; Bentall et al., 2001; Garety, Kuipers, Fowler, Freeman & Bebbington, 2001; Kinderman, 2005), liegt die Vermutung nahe, eine adaptive Stressbewältigung habe positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und demnach auch auf die psychotische Symptomatik. Demgegenüber sollte sich maladaptives Coping negativ auswirken. Für die vorliegende Patientenstichprobe wurde somit überprüft, inwieweit Zusammenhänge zwischen der Prodromalsymptomatik und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien bestehen.

Die Analysen zum Zusammenhang zwischen den beiden SVF-Skalenmitteln und den Skalensummen über die verschiedenen Symptombereiche ergaben erwartungsgemäß signifikante positive Korrelationen zwischen maladaptivem Coping und der Gesamtsymptomatik nach SOPS bzw. Depressivität nach MADRS. Zudem gingen hohe Ausprägungen in der desorganisierten Symptomatik und der Positivsymptomatik nach SOPS auf Trendniveau mit einer habituell dysfunktionalen Stressverarbeitung einher. Darüber waren (bis auf eine Ausnahme) auch einige Negativstrategien sowie das SVF-Skalenmittel über die Negativstrategien erwartungsgemäß mit einer Aggravation verschiedener (insbesondere kognitiver und negativer) Prodromalsymptome assoziiert (s. Kap. 8.4.2.4).

Die gefundenen Zusammenhänge für habituell ungünstiges Coping stehen zum einen mit dem Befund von Goldstone et al. (2012) im Einklang, dem zufolge die Vermeidung emotionaler Erfahrungen als dysfunktionale Copingstrategie den Pfad von sexuellen Traumata und daily Hassles zur Vulnerabilität für Halluzinationen bei psychotischen Patienten moderiert. Zum anderen sind sie auch mit den positiven Korrelationen zwischen maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien und Negativsymptomen, Depression und Angst konsistent, die Lee et al. (2011) in ihrer Studie berichten. Geht man des Weiteren davon aus, dass dysfunktionalem Coping (oftmals) kognitive Beeinträchtigungen zugrunde liegen können, lässt sich der positive Zusammenhang zwischen maladaptivem Coping und Symptomatik mit dem Befund von van Os und Verdoux (2003) und Dominguez et al. (2009) vereinbaren, dem zufolge kognitive Beeinträchtigungen scheinbar mit der Entstehung der Negativsymptomatik (z. B. Affektverflachung, Alogie, Antriebslosigkeit) und desorganisierten Symptomen sowie kognitiven bzw. intellektuellen Beeinträchtigungen einer Psychose assoziiert sind. Schließlich ist der gefundene positive Zusammenhang zwischen maladaptivem Coping und Negativsymptomen auch im Einklang mit dem Modell eines kognitiven Pfades in eine Psychose (Myin-Germeys & van Os, 2007), das mitunter vor dem Hintergrund von Befunden entwickelt wurde, denen zufolge kognitive Beeinträchtigungen – die sich vermutlich auch in dysfunktionalen Copingfertigkeiten niederschlagen – mit prognostisch ungünstigen Negativsymptomen korrelieren (Liddle, 1987; van Os et al., 1996; vgl. Myin-Germeys & van Os, 2007).

Die Frage nach etwaigen Kausalbeziehungen zwischen Coping und Prodromalsymptomatik kann an dieser Stelle aufgrund des Querschnittsdesigns der vorliegenden Arbeit (und aufgrund korrelativer Analysen) nicht beantwortet werden: Während einerseits eine dysfunktionale Stressbewältigung im Sinne des kognitiven Pfades in eine Psychose zu einem ungünstigeren Verlauf und später in der Prodromalphase zu einer Symptomverschlechterung führen könnte, ist auch eine umgekehrte Verursachung denkbar: So können kognitive Störungen, wie sie bereits typischerweise in der Prodromalphase im Hinblick auf das Denken, die Aufmerksamkeit und die Konzentration auftreten (Häfner et al., 1992; Klosterkötter et al., 2003), vermutlich ebenso adaptives Coping erschweren, indem sie etwa eine kognitive Erfassung der belastenden Situation sowie die Wahl einer effektiven, darauf abgestimmten Bewältigungsstrategie beeinträchtigen und damit adaptives Coping blockieren. Für diese Annahme spricht auch der Befund der vorliegenden Arbeit, dass neben Negativsymptomen insbesondere kognitive Störungen (Konzeptuelle Desorganisation, expressive Sprachstörungen, Summe aus den

neun prädikativen Basissymptomen) mit einer maladaptiven Stressverarbeitung einherzugehen scheinen.

Für habituell adaptives Coping erbrachten die Analysen auf Ebene der SVF-Skalenmittel bzw. der Symptomskalensummen demgegenüber wider Erwarten keinerlei signifikante Zusammenhänge mit der Symptomatik im Prodromalstadium. Außerdem waren, abgesehen von der negativen Korrelation zwischen „Schuldabwehr“ und Depressivität (nach MADRS), die (positiven) Zusammenhänge zwischen einigen positiven Stressverarbeitungsstrategien und der Prodromalsymptomatik nicht erwartungsgemäß. Etwa war eine verringerte gedankliche Vielfalt (SOPS: N5) sowohl mit positiven Stressverarbeitungsstrategien im Allgemeinen, als auch mit einzelnen Positivstrategien („Schuldabwehr“, „Ablenkung“, „Situationskontrolle“, „Reaktionskontrolle“ und „positive Selbstinstruktion“) assoziiert. Zudem korrelierten die Positivstrategien „Herunterspielen“, „Selbstbestätigung“ und „Situationskontrolle“ positiv mit Mikropsien/Makropsien (SPI-A: F3). Weiterhin ging habituelles „Herunterspielen“ mit höheren Ausprägungen in Größenideen (SOPS: P3) und einem zunehmend verminderten Ausdruck von Emotionen (SOPS: N3) einher. Schließlich konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den Positivstrategien „Schuldabwehr“ und „Ablenkung“ und einer Verminderung des Funktionsniveaus (SOPS: N6) beobachtet werden.

Da bei der Einordnung von Stressverarbeitungsstrategien in die Kategorien „adaptiv versus maladaptiv“ der Erhebungskontext, Populationsspezifika sowie das Gesamtprofil der habituellen Stressverarbeitung zu berücksichtigen sind, sollen einige der unerwartet positiven Korrelationen im Kontext der jeweiligen Symptome, mit denen sie korrelieren, noch einmal näher betrachtet werden. Dies sind

- (1) der positive Zusammenhang zwischen einer verminderten gedanklichen Vielfalt und den Positivstrategien „Schuldabwehr“ bzw. „Ablenkung“ sowie
- (2) der positive Zusammenhang Größenideen bzw. einem verminderten Ausdruck von Emotionen und der Positivstrategie „Herunterspielen“.

(Allerdings sind die nachstehenden Interpretationsansätze vorbehaltlich der nicht signifikanten Zusammenhänge zwischen dem SVF-Skalenmittel über die zehn Positivstrategien und den Skalensummen über die verschiedenen Symptombereiche zu betrachten.)

Zu (1): In Bezug auf die positive Korrelation zwischen einer verminderten gedanklichen Vielfalt und „Schuldabwehr“ bzw. „Ablenkung“ ist festzustellen, dass es sich bei „Schuldabwehr“

um eine „Abwertungs-/Umwertungsstrategie“ (mit Abwehranteilen) und bei „Ablenkung“ um eine „Ablenkungs-/Kompensationsstrategie“ handelt (Erdmann & Janke, 2008, S. 363ff.), die jeweils beide darauf ausgerichtet sind, bestimmte Gedankeninhalte (Schuldabwehr: die eigene Schuld/Verantwortlichkeit betreffend; Ablenkung: die Belastung/den Stressor betreffend) abzuwehren bzw. fernzuhalten. Es ist demnach denkbar, dass derartige „auf kognitiver Einengung“ basierende Copingstrategien, negative Symptome begünstigen können, die ebenfalls das Denken betreffen (z. B. eine geringere gedankliche Vielfalt, die sich ihrerseits durch inhaltliche Verständnisschwierigkeiten in Unterhaltungen, stereotypes Denken und Konkretismus kennzeichnet); dasselbe gilt vice versa.

Zu (2): Weiterhin lässt sich der positive Zusammenhang zwischen der Positiv-Strategie „Herunterspielen“ und Größenideen bzw. einem verminderten Ausdruck von Emotionen eventuell damit erklären, dass habituelles Herunterspielen von Belastungen Größenideen fördern kann, indem es bei (bereits beeinträchtigten) Patienten im Prodromalstadium möglicherweise ein Überschätzen der eigenen Resilienz mit einschließt.

Aus einer Bewertung von Belastungssituationen als „nicht so gravierend“ mag weiterhin auch ein verminderter Emotionsausdruck resultieren, zumal Belastungssituationen, die vornehmlich negative Emotionen auslösen sollten, aufgrund des Copingstils (Belastungen herunterspielen) eventuell als solche nicht in ihrem vollen Ausmaß erlebt werden. Umgekehrt wäre ebenso möglich, dass durch Selbstüberschätzung im Rahmen von Größenideen oder durch schwächeren Ausdruck von Emotionen (und damit einhergehend einem vermutlich eingeschränkten Zugang zu eigenen Emotionen) Belastungen heruntergespielt werden.

Grundsätzlich bliebe noch zu klären, ob Patienten mit erhöhtem Psychoseerisiko womöglich dazu neigen, (eigentlich) funktionale Copingstrategien, zum Beispiel aufgrund etwaiger kognitiver Beeinträchtigungen, teils inadäquat einzusetzen, wodurch diese dann maladaptiv wirken. Etwa sollte die Positivstrategie „Ablenkung“ in Situationen, in denen eigentlich eine Leistung zu erbringen ist, die (konstruktive) Auseinandersetzung mit einer (eventuell auch durch Ablenkung gar nicht langfristig abzuwehrenden) Situation hemmen und somit dysfunktional wirken (Erdmann & Janke, S. 364). Infolgedessen könnte der in der vorliegenden Stichprobe beobachtete positive Zusammenhang mit einem verminderten Funktionsniveau womöglich mitunter durch eine generalisierte und unreflektierte Nutzung von „Ablenkung“ und

„Schuldabwehr“ begünstigt werden. Die Anwendung dieser beiden Strategien mag zwar für den Patienten kognitiv weniger anstrengend sein, sie zieht vermutlich jedoch bei rigider Handhabung aufgrund einer daraus resultierenden Anhäufung zahlreicher, unbewältigter Stressoren weitreichende emotionale, berufliche und soziale Beeinträchtigungen nach sich. Auch hier wäre wiederum eine andere Kausalrichtung denkbar, der zufolge eine geringere gedankliche Vielfalt und ein vermindertes Funktionsniveau umgekehrt auch eine unreflektierte und generalisierte Anwendung von „Ablenkung“ und „Schuldabwehr“ fördern könnten.

Abschließend sei erneut ausdrücklich darauf hingewiesen, die vorangehenden Plausibilitätserwägungen (insbesondere hinsichtlich der erwartungswidrigen Befunde) als Anregungen zu verstehen, die einer weiteren wissenschaftlichen Prüfung bedürfen. Da eine wechselseitige Beeinflussung von Coping und Symptomatik, wie bereits für einige der gefundenen Zusammenhänge diskutiert, naheliegend erscheint, sollten Folgestudien zur Optimierung der psychotherapeutischen Behandlungspraxis nicht zuletzt untersuchen, mit welcher Art von Strategien Patienten auf die eigene Symptomatik (als eine Form von Stressbelastung) reagieren, um künftig darauf basierend das patienteneigene Symptommanagement gezielt zu verbessern.

9.4.2.5 Zusammenfassung – Stressaspekte und Prodromalsymptomatik

Entgegen der Erwartung konnte kein Zusammenhang zwischen Prodromalsymptomatik und Cortisolsekretion aufgedeckt werden. Zwar sind an dieser Stelle weitere Studien erforderlich, um diesen Befund nachhaltig zu prüfen. Es liegt jedoch der Gedanke nahe, dass möglicherweise die Stichprobenszusammensetzung (hauptsächlich Patienten im eher psychosefernen Stadium) für die nicht signifikanten Korrelationen zwischen der HHNA-Aktivität und der Symptomatik von Bedeutung sein könnte. So wurden derartige Zusammenhänge bisher insbesondere in Studien mit bereits psychotischen Personen nachgewiesen (Sachar et al., 1970; Franzen, 1971; Newcomer et al., 1991; Tandon, 1991; Kaneko et al., 1992; Walder et al., 2000). Zudem ist die spärliche Befundlage für CHR-Patienten weitaus weniger eindeutig (Corcoran et al., 2012; Walker et al., 2013).

Weshalb in der vorliegenden Patientenstichprobe eine größere subjektive Alltagsstressbelastung nicht signifikant mit einer Veränderung in der Prodromalsymptomatik einhergeht, wie

es etwa die Studien von Norman und Malla (1994) und Myin-Germeys et al. (2005) nahelegen, ist indes an dieser Stelle nicht abschließend zu klären. Allerdings ist dieser Befund konsistent mit der ebenfalls nicht erwartungsgemäßen wechselseitigen Unabhängigkeit von Alltagsstressbelastung und Psychoseerisiko in der vorliegenden Patientenstichprobe (s. Kap. 8.4.1.2), für die ein möglicherweise vornehmlich frühes Wirksamwerden des Sensitizationprozesses (eventuell noch vor den ersten Beschwerden) als ursächlich in Betracht gezogen wurde.

Für kritische Kindheitserlebnisse konnte hingegen im Einklang mit anderen Studien (Hollowka et al., 2003; Schäfer et al., 2006; Goff et al., 1991; Greenfield, et al., 1994; Hardy, et al., 2005; Lysaker & LaRocco, 2008; Thompson et al., 2010; Hainsworth et al., 2011; Goldstone et al., 2012) eine für früh traumatisierte Patienten (qualitativ) ansatzweise abweichende Prodromalsymptomatik nachgewiesen werden. Während Patienten mit Traumaerfahrung tendenziell mehr dissoziative Symptome, Wahrnehmungsveränderungen und ungewöhnliche Denkinhalte bzw. wahnhaftige Ideen aufwiesen, waren bei Patienten ohne Traumatisierung kognitive Beeinträchtigungen und einige wenige Negativsymptome im Prodromalstadium etwas stärker ausgeprägt. Es fiel zudem auf, dass Letztgenannte des Weiteren offenbar tendenziell stärker unter Größenideen leiden. Vor dem Hintergrund einer bei früher Traumatisierung möglicherweise unterschiedlichen Prodromalsymptomatik wurden zudem etwaige Implikationen für eine individualisierte, symptomorientierte Behandlung diskutiert.

Ebenfalls erwartungsgemäß ist der positive Zusammenhang zwischen maladaptivem Coping und der Prodromalsymptomatik. Er ist mit dem Modell eines kognitiven Pfades in eine Psychose (Myin-Germeys & van Os, 2007) und damit mit dem Befund von Liddle (1987) und van Os et al. (1996) vereinbar, dem zufolge kognitive Beeinträchtigungen mit prognostisch ungünstigen Negativsymptomen korrelieren. Diskutiert wurde auch die Möglichkeit einer beidseitigen Beeinflussung, wonach sich kognitive Beeinträchtigungen ebenso negativ auf die Copingfertigkeiten auswirken. Demgegenüber konnte beobachtet werden, dass in der vorliegenden Stichprobe einige positive Stressverarbeitungsstrategien ebenfalls mit einer Verschlechterung bestimmter Prodromalsymptome einhergingen. Zur Interpretation einzelner unerwarteter Zusammenhänge wurden die jeweilige Copingstrategie und Symptomatik genauer betrachtet. Zudem wurde die Vermutung aufgestellt, dass die Anwendung (grundsätzlich) positiver Stressverarbeitungsstrategien eventuell nicht immer funktional ist (vgl. Erdmann & Janke, 2008), sondern stattdessen in Abhängigkeit von den jeweiligen Populationscharakteristika (mit ihren Ressourcen und Einschränkungen) und der Situation zu bewerten sind.

10. Zusammenfassung, Grenzen der Arbeit und Ausblick

Im letzten Kapitel dieser Arbeit erfolgt zunächst eine Zusammenfassung des Forschungsvorhabens und seiner zentralen Befunde. Daran knüpft eine Diskussion der Grenzen der vorliegenden Untersuchung an. In einem Resümee und einem kurzen Ausblick auf weiterführende Forschungsfragen findet die Arbeit schließlich ihren Abschluss.

10.1 Zusammenfassung

Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des Stressgeschehens für den Frühverlauf einer psychotischen Entwicklung zu beleuchten. Um Stress als ein facettenreiches Konstrukt annähernd ganzheitlich und in seinen gemäß der bisherigen Forschung wesentlichen Aspekten zu erfassen, wurde dieser in vierfacher Hinsicht operationalisiert:

- (1) durch die endokrine Stressregulation in Form der morgendlichen Cortisolsekretion,
- (2) durch die subjektive Belastung durch alltägliche Stressoren,
- (3) durch traumatische Erfahrungen in Kindheit bzw. Jugend und
- (4) durch die habituelle Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien.

Als Kenngrößen der morgendlichen Cortisolsekretion wurden die Cortisolgesamtsekretion (AUC_G) und der morgendliche Cortisolanstieg (AUC_1 und $MnInc$) aus den gemittelten Messwerten dreier Messzeitpunkte (0min, 30min und 60min nach dem Erwachen) von zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungstagen bestimmt. Der Mittelwert aus den jeweils ersten Messwerten (0min nach dem Erwachen) beider Tagen wurde zudem als basales Cortisollevel (Baselinecortisol) herangezogen. Vor Aufnahme der Speichelcortisolraten in die eigentliche Analyse wurden diese insbesondere in Anlehnung an die von Kudielka et al. (2003) und Broderick et al. (2004) herausgearbeiteten Kriterien aufbereitet, um etwaige Mängel im Datenmaterial (z. B. aufgrund von Noncompliance) zu vermeiden.

Die 49 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der multizentrischen PREVENT-Studie um Klosterkötter und Mitarbeiter erhoben (vgl. Bechdorf et al., 2011), die zur Optimierung der künftigen Sekundärprävention von psychotischen Störungen das Anspre-

chen von Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko auf drei verschiedene Behandlungsarme verglichen:

- (1) eine kombinierte Behandlung aus CM und neuroleptischer Behandlung (ARI),
- (2) eine kombinierte Behandlung aus CM mit PL und
- (3) CBT.

Für die vorliegende Arbeit, die einen Teil des Bonner Amendments zur PREVENT-Studie bildete, konnte für Fragestellungen, die sich auf die Patientenstichprobe bezogen, mitunter auf die psychopathologischen Daten der Hauptstudie (insbesondere aus SPI-A, SOPS, PANSS, MADRS, SOFAS) zurückgegriffen werden. Darüber hinaus wurde eine Stichprobe aus 51 gesunden Kontrollprobanden rekrutiert, die weder im Vorfeld noch zum Untersuchungszeitpunkt unter einer psychischen Störung litten und die hinsichtlich Geschlecht und Alter mit der Patientenstichprobe gematcht waren. Nach Datenaufbereitung lagen Speicheldaten von 46 Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und 47 gesunden Kontrollprobanden vor, die den weiteren Analysen zugeführt wurden. Diese dienten der Beantwortung von drei zentralen Fragestellungen:

- (1) Unterscheiden sich Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hinsichtlich der vier Stressaspekte von gesunden Kontrollprobanden?
- (2) Wie sind diese Stressaspekte in der Patienten- und Kontrollstichprobe miteinander assoziiert – und gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen den beiden Stichproben?
- (3) Gibt es bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose einen Zusammenhang zwischen der quantitativen (Ausprägung des Psychoserisikos) und qualitativen (Prodromalsymptomatik) Psychopathologie auf der einen und den vier Stressaspekten auf der anderen Seite?

Der Beantwortung der Fragestellungen ging zunächst eine Kovariatenprüfung für die morgendliche Speichelcortisolsekretion voraus, die sich inhaltlich an den Befunden bisheriger Studien zu potentiellen Kovariaten der Cortisolsekretion orientierte. Dabei erwies sich der Rauchstatus, der in der Gesamtstichprobe mit einer signifikant niedrigeren morgendlichen Gesamtcortisolsekretion (AUC_G) und einem signifikant geringeren Cortisolanstieg ($AUC_{1, MnInc}$) innerhalb einer Stunde nach Erwachen assoziiert war, als eine zentrale konfundierende Variable. Es galt daher, den Rauchstatus, der in der Patienten- und Kontrollstichprobe nicht gleichverteilt war, in Gruppenvergleichen bezüglich dieser drei Cortisolparameter als Kova-

riate zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurde seine etwaige Bedeutung für weitere Analysen (Zusammenhangsanalysen) abgeklärt, so dass er ggf. auch dort als Drittvariable zu berücksichtigt werden konnte. Auf dieselbe Weise wurde für korrelative Fragestellungen mit weiteren Kovariaten der Cortisolsekretion (in der vorliegenden Arbeit: Alter und Schlafdauer) verfahren.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur ersten Fragestellung – Kontrollgruppenvergleiche:

Bei einem Vergleich von Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollpersonen konnte die vorliegende Arbeit im Einklang mit früheren Studien für drei der untersuchten Stressaspekte signifikante Gruppenunterschiede belegen. So litten Patienten in der Prodromalphase einer Psychose unter einer größeren subjektiven Belastung durch Alltagsstress, waren häufiger in Kindheit bzw. Jugend traumatischen Erlebnissen (Missbrauch, Misshandlung und/oder Vernachlässigung) ausgesetzt und neigten habituell zu mehr maladaptiver und weniger adaptiver Stressverarbeitung als gesunde Kontrollpersonen. Hinsichtlich der Cortisolsekretion wurden in der vorliegenden Arbeit hingegen keinerlei Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Personen festgestellt. Im Einklang mit der uneinheitlichen Befundlage bisheriger Studien zu etwaigen Veränderungen in der Cortisolsekretion in der Prodromalphase einer Psychose, wurde dieser Befund insbesondere auf das (noch) frühe „Krankheits-“ Stadium zurückgeführt. Zudem wurde der Hinweis aus der Literatur auf einen im schizophrener Prodromalstadium eher erhöhten und einer (später) bei Schizophrenen abgeschwächten, stimulierten Cortisolreaktion diskutiert. Dabei wurde die noch nachhaltig zu prüfende Hypothese aufgestellt, es handele sich hierbei möglicherweise um langfristige Downregulierungs-Prozesse – etwa im Rahmen einer vorausgehenden basalen Cortisolhypersekretion bei Schizophrenen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur zweiten Fragestellung – Zusammenhänge zwischen den Stressaspekten:

Im Rahmen der zweiten Fragestellung wurden ausgehend von einer bisher teils spärlichen Forschungslage Zusammenhänge zwischen den vier Stressaspekten für beide Stichproben betrachtet. Für die Kontrollstichprobe konnte auf diesem Weg gezeigt werden, dass die verschiedenen Stressaspekte (abgesehen von frühen Traumata und der Cortisolsekretion) eindeutig und weitgehend erwartungsgemäß miteinander assoziiert sind: So zeigte sich bei gesunden

Personen eine positive Korrelation zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und früher Traumatisierung bzw. zwischen Alltagsstressbelastung und der Anwendung von maladaptiven Stressverarbeitungsstrategien. Darüber hinaus gingen dysfunktionales Coping sowie eine hohe subjektive Alltagsstressbelastung mit einem erhöhten Cortisolanstieg einher und Kindheitstraumata waren mit der Anwendung von mehr negativen und weniger positiven Copingstrategien assoziiert.

Für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko ergaben sich hingegen oftmals andere Ergebnisse: Erwartungsgemäß konnte, soweit ersichtlich, erstmalig für das Prodromalstadium ein negativer Zusammenhang zwischen Traumatisierungen in Kindheit bzw. Jugend und dem morgendlichen Cortisolanstieg nachgewiesen werden. Außerdem ging bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eine hohe subjektive Alltagsstressbelastung mit einer habituell selteneren Anwendung funktionaler Stressverarbeitungsstrategien einher. Die bei Kontrollprobanden recht klaren Assoziationen zwischen der Cortisolsekretion und der habituellen Stressverarbeitung, zwischen Alltagsbelastung und kritischen Kindheitserlebnissen sowie zwischen traumatischen Erlebnissen und der Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien waren bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose jedoch meist schwächer bzw. nicht vorhanden oder gar ins Gegenteil verkehrt. Auffällig war bei ihnen insbesondere der negative Zusammenhang zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Cortisolsekretion, der auf eine Desensibilisierung der HHNA hindeutet, die ihrerseits womöglich die Psychosevulnerabilität erhöht. Eine bei hoher subjektiver Alltagsstressbelastung geringere Cortisolsekretion wurde als eine dysfunktionale Reaktion der HHNA auf Stress interpretiert und als eine eventuell charakteristische Veränderung der HHNA-Aktivität innerhalb einer psychotischen Entwicklung diskutiert, der zufolge die für eine adaptive Stressbewältigung erforderliche Energiebereitstellung (in Form von *mehr* Cortisol) im Prodromalstadium einer Psychose ausbleibt.

Insgesamt wurde die zu noch prüfende Hypothese aufgestellt, dass sich der Einfluss von Stress auf die Ätiologie psychotischer Störungen womöglich (mitunter) aus einer defizitären oder abweichenden Assoziation verschiedener Stressaspekte ergibt. Lässt sich diese Annahme in von Folgestudien bestätigen, resultieren daraus wichtige Implikationen für die Behandlung von Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko. Etwa wäre zu erwarten, dass sich die (z. B. psychotherapeutische) Beeinflussung eines Stressaspekts bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko möglicherweise nicht – wie man es aufgrund einer weitgehend klaren Verknüpfung der Stressaspekte bei gesunden Personen annehmen würde – gleichzeitig auch auf einen oder

mehrerer andere Stressvariablen günstig auswirkt. Geht man beispielsweise von dem Befund einer fehlenden bzw. uneinheitlichen Korrelationen zwischen Coping und HHNA-Aktivität bei Patienten im Prodromalstadium aus, kann nicht ohne Weiteres darauf geschlossen werden, die Förderung adaptiver Copingstrategien habe in der Folge „automatisch“ positive Auswirkungen auf das physiologische Stresslevel.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur dritten Fragestellung:

(1) Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Psychoserisiko (quantitativ)

Schließlich wurde im Rahmen der dritten Fragestellung für die Patientenstichprobe überprüft, inwiefern die vier Stressaspekte mit der Ausprägung der Psychopathologie (Psychoserisiko und Prodromalsymptomatik) assoziiert sind. Hierbei fiel zunächst auf, dass das individuelle Psychoserisiko nach Ruhrmann et al. (2010) entgegen den Erwartungen nur eingeschränkt mit der Prodromalsymptomatik (und zwar lediglich mit desorganisierten und negativen Symptomen) korrelierte.

Hinsichtlich des Psychoserisikos zeigte sich lediglich ein positiver Zusammenhang mit der Cortisolsekretion. Demnach ging erwartungsgemäß ein höheres Risiko, an einer Psychose zu erkranken, mit einer größeren morgendlichen Gesamtcortisolsekretion (AUC_G) und tendenziell mit einem stärkeren morgendlichen Cortisolanstieg (AUC_1) einher. In Bezug auf die ausbleibende Assoziation von Psychosenähe und subjektiver Alltagsstressbelastung bzw. früher Traumatisierung wurde die künftig noch zu beantwortenden Frage aufgeworfen, ob Veränderungen dieser beiden Stressaspekte möglicherweise hauptsächlich bereits vor Eintritt ins Prodromalstadium mit seinen spezifischen (z. B. COGDIS, APS, BLIPS) und unspezifischen (z. B. depressive Symptome, Veränderungen im sozialen und beruflichen Funktionsniveau) Kennzeichen wirksam werden, indem sie bereits hier mit weiteren Vulnerabilitätsfaktoren interagieren. Das habituelle Coping betreffend, das – gleich ob adaptiv oder maladaptiv – unmittelbar auf den akut wirksamen Risikofaktor „Stress“ ausgerichtet ist, konnte an dieser Stelle nicht aufgeklärt werden, weshalb sich kein Zusammenhang mit dem Psychoserisiko ergab.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur dritten Fragestellung:

(2) Zusammenhänge zwischen Stressaspekten und Prodromalsymptomatik (qualitativ)

Zur Beantwortung der dritten Fragestellung wurden Zusammenhänge zwischen der Prodromalsymptomatik und den vier Stressaspekten betrachtet. Dabei konnten lediglich Zusammen-

hänge mit traumatischen Kindheitserlebnissen und der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien aufgedeckt werden. In Bezug auf die fehlende Korrelation zwischen der Prodromalsymptomatik und der Cortisolsekretion wurde zu Bedenken gegeben, dass Studien, die derartige Zusammenhänge nachwiesen, entweder lediglich schwache oder keine Zusammenhänge für Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko fanden, die morgendliche Cortisolsekretion nicht in Abhängigkeit vom Aufwachzeitpunkt erhoben oder nur kleine Stichproben zugrunde legten.

Wenngleich die bisherige Befundlage nach wie vor spärlich und inkonsistent ist, sollte die unerwartet fehlende Assoziation von subjektiver Alltagsstressbelastung und Prodromalsymptomatik (ähnlich wie die für das Psychoserisiko) in Replikationsstudien überprüft werden, die idealiter im Längsschnitt die Zeitspanne noch vor dem Prodromalstadium sowie die Phasen im Anschluss daran in die Analyse miteinbeziehen. Damit könnten etwaige Veränderungen in der Beziehung beider Variablen zueinander im Verlauf aufgedeckt werden.

Konsistent mit anderen Studien konnte die vorliegende Arbeit eine für traumatisierte Patienten tendenziell unterschiedliche Prodromalsymptomatik belegen. Während Patienten mit einer Traumatisierung in Kindheit bzw. Jugend auf Trendniveau stärker unter einigen dissoziativen Symptomen, Wahrnehmungsveränderungen und ungewöhnlichen Denkinhalten bzw. wahnhaften Ideen litten, wiesen Patienten ohne Traumatisierung eher kognitive Beeinträchtigungen, Größenideen und Negativsymptome auf. Auf die Hinweise für eine spezifische Symptomatik von Patienten mit (bzw. ohne) früher Traumatisierung Bezug nehmend, wurden in der vorliegenden Arbeit Annahmen über etwaige sich daraus ergebenden Implikationen für die Behandlungspraxis abgeleitet.

Im Hinblick auf die habituelle Anwendung maladaptiver Stressverarbeitungsstrategien konnte ein weitgehend klarer, positiver Zusammenhang mit der Prodromalsymptomatik beobachtet werden. Für die wider Erwarten positiven Assoziationen von Symptomatik und einigen adaptiven Copingstrategien wurden zum einen einzelne Korrelationen näher beleuchtet und zum anderen diskutiert, ob Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko eventuell dazu tendieren, im Allgemeinen funktionale Stressverarbeitungsstrategien maladaptiv (z. B. zu rigide) einzusetzen. Schließlich wurde aber auch hier für eine nachhaltige Überprüfung der angestellten Plausibilitätserwägungen zum Zusammenhang zwischen Prodromalsymptomatik und Stress auf künftige Studien verwiesen.

Insgesamt diskutiert die vorliegende Arbeit ihre Ergebnisse oftmals auf Basis zweier (inhaltlich miteinander verknüpfter) ätiologischer Erklärungsansätze, die eine besondere Bedeutung von Stress für die Entstehung schizophrener Störungen vor dem Hintergrund biographischer Stressaspekte (z. B. Traumata bzw. kritische Lebensereignisse) postulieren: das Konzept einer behavioural Sensitization und eines affektiven Pfads in eine Psychose (als Abgrenzung von einem kognitiven Pfad) von Myin-Germeys et al. (2003a) bzw. Myin-Germeys und van Os (2007). Zumindest auf den ersten Blick fiel dabei wiederholt eine fehlende Übereinstimmung zwischen einigen Befunden der vorliegenden Arbeit (z. B. der ausbleibende Zusammenhang zwischen subjektiver Alltagsstressbelastung und Traumatisierung oder zwischen Traumatisierung bzw. subjektiver Alltagsstressbelastung und der Ausprägung des Psychoseerisikos) und diesen Konzepten auf. Künftige Studien sollten daher im Falle einer Replikation der hiesigen Befunde nicht zuletzt auch deren Vereinbarkeit mit diesen beiden Erklärungsmodellen prüfen.

10.2 Grenzen der Arbeit und Ausblick

Als Anregungen für die Durchführung künftiger Studien zum Thema „Stress und schizophrener Prodrom“ seien abschließend die Grenzen der vorliegenden Arbeit dargelegt. Limitiert ist die vorliegende Arbeit neben dem je nach Fragestellung mitunter recht kleinen Stichprobenumfang und der damit einhergehenden teils niedrigen Power, in erster Linie durch ihr Querschnittsdesign. Letzteres erlaubt, auch ungeachtet der zur Verfügung stehenden statistischen Auswertungsmethoden, schlussendlich keine eindeutigen kausalen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Beziehung verschiedener Variablen zueinander. Somit sind vor allem die auf Korrelationsanalysen beruhenden Interpretationen und Plausibilitätserwägungen in Bezug auf die wechselseitige Beeinflussung verschiedener Stressaspekte oder deren Einfluss auf die Prodromalsymptomatik und das Psychoseerisiko – so plausibel sie teils auch sein mögen – als Denkanstöße oder Leitfragen für künftige (Längsschnitt-)Studien aufzufassen. Zudem mag das Querschnittsdesign ebenso eine gewisse Bedeutung für die scheinbare Unabhängigkeit von Cortisolsekretion und Symptomatik im Prodromalstadium haben, indem interindividuelle Unterschiede zwischen Patienten in der Sensitivität hinsichtlich des Effekts von GC auf Gehirn und Verhalten den Zusammenhang zwischen beiden Variablen möglicherweise vermindern (vgl. Walker et al., 2013). Die Einordnung der Befunde zum Cortisol stellt sich jedoch nicht

zuletzt auch unabhängig vom Untersuchungsdesign aufgrund der in der Literatur insgesamt widersprüchlichen Befunde zur Cortisolsekretion als schwierig dar (vgl. auch Corcoran et al., 2001; Day & Pariante, 2012; Aiello et al., 2012). Weiterhin ist die wiederholt in der vorliegenden Arbeit aufkommende Frage, ob die in der Patientenstichprobe teils nicht replizierten Befunde von Schizophrenen womöglich auf das Krankheitsstadium zurückzuführen sind, nur in Längsschnittstudien zu beantworten.

Darüber hinaus ist die Arbeit durch die fehlende Kenntnis des weiteren Krankheitsverlaufs der Patienten begrenzt. Da die Hauptstudie (PREVENT) bei Niederschrift der Arbeit noch nicht abgeschlossen war, konnten aus statistischen Gründen keine Follow-up-Daten vom Hauptstudienzentrum zur Analyse frei gegeben werden. Es bleibt demnach an dieser Stelle offen, welche der in die Berechnungen eingeschlossenen, (vermeintlich) prodromalen Patienten etwa innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums tatsächlich eine Psychose entwickelten bzw. wie hoch umgekehrt auf längere Sicht die Falsch-Positiv-Rate war. Nach heutigem Stand der Früherkennung ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl von Personen, die psychoseähnliche Symptome aufweisen oder einen an einer Psychose erkrankten Angehörigen haben, gar keine Psychose entwickeln (vgl. Day & Pariante, 2012). Die Konsequenz ist nicht zuletzt das Problem einer unzureichenden statischen Power von Studien, die rückblickend einen Gruppenvergleich zwischen im Verlauf tatsächlich erkrankten und nichterkrankten Personen anstellen (ebd.). Dennoch sollten Folgestudien Follow-up-Erhebungen integrieren, um ihre Befunde zusätzlich vor dem Hintergrund der Übergangsraten bewerten und interpretieren zu können.

Auch wenn die Datenerhebung in speziellen Früherkennungszentren mit einer nicht stigmatisierenden Umgebung und niederschweligen Angeboten erfolgte, stellt sich dennoch stets die Frage nach der ethischen Rechtfertigung einer solchen Studie. Neben einer potentiellen Stigmatisierung und Verunsicherung des Patienten (und ggf. seiner Angehörigen), die nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, drohen Teilnehmern (insbesondere von pharmakologischen Studien) zudem negative Effekte einer rückblickend möglicherweise nicht indizierten Behandlung (Cornblatt et al., 2001).

Bezüglich des häufig für vergleichbare Studien angeführten Kritikpunktes, dass der Einfluss von Antipsychotika auf die Cortisolsekretion nicht berichtet wird (in der vorliegenden Studie aufgrund der Doppelverblindung), lässt sich zweierlei anführen: Zum einen durften ausschließlich Risikopatienten an der PREVENT-Studie teilnehmen, die in der Vergangenheit nicht länger als sieben Tage ein Neuroleptikum eingenommen hatten; zum anderen erfolgte

die Teilnahme an der vorliegenden Studie mit wenigen Ausnahmen vor der Randomisierung in einen der drei Behandlungsarme (darunter der medikamentöse Zweig mit Verum oder Placebo).

Auch die Speichelcortisolgewinnung und die Erfassung von Alltagsstresserleben lassen sich optimieren: Etwa sollte darauf geachtet werden, dass die Probenentnahme gleich am nächsten Morgen nach der Instruktion erfolgt, um somit insbesondere Erinnerungsfehlern bezüglich der Durchführung, aber auch einer möglicherweise im Zeitverlauf abnehmenden Compliance entgegen zu wirken. Außerdem ist künftigen Forschungsvorhaben hinsichtlich der Operationalisierung von subjektiver Alltagsstressbelastung anzuraten, diese nicht retrospektiv am Abend (wie hier mit dem ABF), sondern unmittelbar im Alltagsgeschehen zu erfassen. Dadurch können Erinnerungslücken und -verzerrungen ausgeschlossen werden, für die zudem oftmals nicht bekannt ist, ob sie über die zu vergleichenden Gruppen hinweg gleich verteilt sind. Insbesondere bei einer kognitiv beeinträchtigten Stichprobe, wie der hiesigen Patientenstichprobe (z. B. aufgrund von COGDIS), sind vergleichsweise stärkere Verzerrungen oder Erinnerungslücken zu erwarten, die die Ergebnisse möglicherweise verfälschen. Eine geeignete Alternative zur reliablen und validen Erfassung von daily Hassles stellt zum Beispiel die bereits an anderer Stelle erwähnte Experience Sampling Method dar.

Ogleich angeraten ist, die aufgeführten Einschränkungen in Folgestudien weitestmöglich zu beheben, bildet die vorliegende Arbeit vor dem Hintergrund einer teils eher spärlichen Forschungslage einen ersten Versuch, das Stressgeschehen in seiner Vielschichtigkeit bei Patienten im Prodromalstadium einer Psychose im Vergleich zu gesunden Personen ein Stück weit mehr zu erhellen. Es konnte keine vorherige Studie ausgemacht werden, die das Stressgeschehen im Prodromalstadium einer Psychose ähnlich vielseitig betrachtet und sowohl (1) etwaige Unterschiede in verschiedenen Stressaspekten gegenüber gesunden Personen als auch (2) potentielle Zusammenhänge zwischen Stressvariablen bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko und bei gesunden Kontrollpersonen sowie (3) zwischen dem Stressgeschehen und der Psychopathologie im Prodromalstadium einer Psychose untersucht.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit untermauern im Wesentlichen die Annahme, Stress als einen hinsichtlich seiner verschiedenen Facetten komplexen und ineinandergreifenden, psychophysiologischen Prozess zu verstehen, der offenbar (bereits) im Frühverlauf einer Psychose durch gewisse Abweichungen gekennzeichnet zu sein scheint. Die auf Korrelationsebe-

ne bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko beobachtete Dissoziation und teils abweichende Verknüpfung einiger Stressvariablen lassen auf ein sowohl fragmentiertes Stressgeschehen als auch auf partiell veränderte stressassoziierte Vorgänge im Prodromalstadium einer Psychose schließen. Eine solche fehlende bzw. veränderte wechselseitige Verknüpfung von Stressaspekten bildet, sofern sie sich in Folgestudien auch für die prämorbid Phase replizieren lässt, womöglich einen weiteren Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen, indem sie mit einer unzureichenden Adaptionfähigkeit bei Belastung einhergeht und in der Folge vermutlich eine erhöhte Stresssensitivität hervorruft.

Literaturverzeichnis

- Abelson, J. L., Khan, S., Liberzon, I., Erickson, T. M. & Young, E. A. (2008). Effects of perceived control and cognitive coping on endocrine stress responses to pharmacological activation. *Biological Psychiatry*, *64*(8), 701-707.
- Adams, R. D. & Victor, M. (1989). *Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases*. New York: McGraw-Hill.
- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W. Addington, J. A. & Cannon, T. D. (2012). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): Overview and Recruitment. *Schizophrenia Research*, *142*, 77-82.
- Aiello, G., Horowitz, M., Hepgul, N., Pariante, C. M. & Mondelli, V. (2012). Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: A review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 1600-1613.
- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R. R. & Müller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *6*, 361-370.
- Allardyce, J. & Boydell, J. (2006). Review: the wider social environment and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 592-598.
- Altamura, C., Guercetti, G. & Percudani, M. (1989). Dexamethasone suppression test in positive and negative schizophrenia. *Psychiatry Research*, *30*, 69-75.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (3rd ed., DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association. Deutsche Bearbeitung: K. Köhler und H. Saß (1984). Weinheim: Beltz.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition revised: DSM-III-R*. Washington DC: APA.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (4th ed., DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association. Deutsche Bearbeitung: H. Saß, H.-U. Wittchen & M. Zaudig (1996). Göttingen: Hogrefe.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: APA.
- American Psychiatric Association Work Group (1997). Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*(Suppl. 4), 1-63.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, *42*, 784-788.
- Andreasen, N. C. & Flaum, M. (1991). Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, *17*, 27-49.

- Andreasen, N. C., Flaum, M., Swayze, V. W., Tyrrell, G. & Arndt, S. (1990). Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Archives of General Psychiatry*, *47*(7), 615-621.
- Angrist, B., Sathananthan, G., Wilk, S. & Gershon, S. (1974). Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *Journal of Psychiatric Research*, *11*, 13-23.
- Angrist, B., Thompson, H., Shopsin, B. & Gershon, S. (1975). Clinical studies with dopamine-receptor stimulants. *Psychopharmacologia*, *44*, 273-280.
- Antelman, S. M., Eichler, A. J., Black, C. A. & Kocan, D. (1980). Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science*, *207*, 329-331.
- Arieti, S. (1974). An overview of schizophrenia from a predominately psychological approach. *American Journal of Psychiatry*, *131*, 241-249.
- Badour, C. L., Blonigen, D. M., Boden, M. T., Feldner, M. T. & Bonn-Miller, M. O. (2012). A longitudinal test of the bi-directional relations between avoidance coping and PTSD severity during and after PTSD treatment. *Behaviour Research and Therapy*, *50*, 610-616.
- Bak, M., Krabbendam, L., Janssen, I., de Graaf, R., Vollebergh, W., van Os, J. (2005). Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*, 360-366.
- Barch, D. M. (2005). The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia: How much and how little we know. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 875-881.
- Bartels, M., van den Berg, M., Sluyter, F., Boomsma, D. I. & de Geus, E. J. (2003). Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 121-137.
- Baum, A., Cohen, L. & Hall, M. (1993). Control and intrusive memories as possible determinants of chronic stress. *Psychosomatic Medicine*, *55*, 274-286.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B. & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis. Initial results from the camberwell collaborative psychosis study. *British Journal of Psychiatry*, *162*, 72-79.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Sham, P., Jones, P., van Os, J., Murray, R., Toone, B. & Lewis, S. (1996). Life events before psychotic episodes: do clinical and social variables affect the relationship? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *31*, 122-128.
- Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G. & Meltzer, H. (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *British Journal of Psychiatry*, *185*, 220-226.
- Bechdolf, A., Müller, H., Stützer, H., Wagner, M., Maier, W., Lautenschlager, M., Heinz, A., de Millas, W., Janssen, B., Gaebel, W., Michel, T., Schneider, F., Lambert, M., Naber, D., Brüne, M., Krüger-Özgürdal, S., Wobrock, T., Riedel, M. & Klosterkötter, J. (2011). Rationale and baseline characteristics of PREVENT: A second-generation intervention trial in subjects at risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(suppl. 2), 111-121.

- Bechdolf, A., Phillips, L. J., Francey, S. M., Leicester, S., Morrison, A. P., Veith, V., Klosterkötter, J. & McGorry, P. D. (2006). Recent approaches to psychological interventions for people at-risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(3), 159-173.
- Bechdolf, A., Veith, V., Schwarzer, D., Schormann, M., Stamm, E., Janssen, B., Berning, J., Wagner, M. & Klosterkötter, J. (2005). Cognitive-behavioral therapy in the pre-psychotic phase: an exploratory study. *Psychiatry Research*, 136(2-3), 251-255.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beck, J. & Worthen, K. (1972). Precipitating stress, crisis theory and hospitalization in schizophrenia and depression. *Archives of General Psychiatry*, 26, 123-129.
- Beiser, M., Erickson, D., Fleming, J. A. E., Iacono, W.G. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1349-1354.
- Bellack, A. S., Morrison, R. L., Wixted, J. T. & Mueser, K. T. (1990). An analysis of social competence in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 156, 809-818.
- Bendall, S., Jackson, H. J., Hulbert, C. A. & McGorry, P. D. (2008). Childhood Trauma and Psychotic Disorders: a Systematic, Critical Review of the Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (3), 568-579.
- Bentall, R. P. (1990). The illusion of reality: A review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychological Bulletin*, 107, 82-95.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N. & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: A review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-1192.
- Bernstein, D. P., Fink, L. (1993). *Manual for the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*. Unpublished manuscript. Bronx: VA Medical Center.
- Bernstein, D. P. & Fink, L. (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A retrospective self-report questionnaire and manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, S., Handelsmann, L., Medrano, M., Desmond, D. & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27, 169-190.
- Beutel, M. E. & Brähler, E. (2004). Testinformationen. Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 120) von Wilhelm Janke und Gisela Erdmann (unter Mitwirkung von Markus Ising). [Göttingen: Hogrefe]. SVF 78 – Kurzversion des Stressverarbeitungsfragebogens SVF 120 von Wilhelm Janke und Gisela Erdmann (2002). [Göttingen: Hogrefe]. [Testmappe komplett mit SVF, SVF 120 und SVF 78, Euro 120,00]. *Diagnostica*, 50 (3), 165-169.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S. & Cowen, P. J. (2003). Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1890-1891.

- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology (Berl)*, *182*(1), 54-57.
- Bhui, K., Abdi, A., Abdi, M., Pereira, S., Dualeh, M., Robertson, D., Sathyamoorthy, G. & Ismail, H. (2003). Traumatic events, migration characteristics and psychiatric symptoms among Somali refugees: Preliminary communication. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, *38*(1), 35-43.
- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: G. Aschaffenburg (Hrsg.), *Handbuch der Psychiatrie, Spezieller Teil, 4. Abteilung*. Leipzig Wien, Deuticke.
- Bleuler, E. (1912). Das autistische Denken. *Jahrbuch für psychoanalytische und psychopathologische Forschungen*, *4*, 1-39.
- Bogerts, B., Meertz, E. & Schönfeldt-Bausch, R. (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Archives of General Psychiatry*, *42* (8), 784-791.
- Bohnen, N., Nicolson, N., Sulon, J. & Jolles, J. (1991). Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *35*(2-3), 141-147.
- Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Gunn, R. N., Baker, G. B., Diksic, M. & Benkelfat, C. (2006). Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 1386-1395.
- Böker, W. Brenner, H. D. & Wurgler, S. (1989). Vulnerability linked deficiencies, psychopathology, and coping behaviour of schizophrenics and their relatives. *British Journal of Psychiatry*, *5*(Suppl.), 128-135.
- Boonstra, R. (2004). Coping with changing northern environments: The role of the stress axis in birds and mammals. *Integrative and Comparative Biology*, *44*, 95-108.
- Boos, H. B. M., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *64*(3), 297-304.
- Born, J., Hansen, K., Marshall, L., Molle, M. & Fehm, H. L. (1999). Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*, *397*, 29-30.
- Bortz, J. (1993). *Statistik Für Sozialwissenschaftler*. 4. Aufl. Berlin: Springer.
- Bortz, J. (2008). *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. 3. Aufl. Berlin: Springer.
- Bossert, S., Berger, M., Krieg, J. C., Schreiber, W., Junker, M. & Zerssen, D. (1988). Cortisol response to various stressful situations: relationship to personality variables and coping styles. *Neuropsychobiology*, *20*(1), 36-42.
- Braehler, C., Holowka, D., Brunet, A., Beaulieu, S., Baptista, T., Debruille, J.-B., Walker, C.-D. & King, S. (2005). Diurnal cortisol in schizophrenia patients with childhood trauma. *Schizophrenia Research*, *79*, 353-354.
- Brantley, P., Waggoner, C. D., Jones, G. N. & Rappaport, N. B. (1987). A daily stress inventory: Development, reliability, and validity. *Journal of Behavioral Medicine*, *10*, 61-74.

- Breier, A. & Buchanan, R. W. (1992). The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sciences*, *51*, 1527-1534.
- Breier, A., Buchanan, R.W., Elkashef, A., Munson, R.C., Kirkpatrick, B. & Gellad, F. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, *49* (12), 921-926.
- Breier, A., Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Bellar, S. & Pickar, D. (1988). Neurobiological effects of lumbar puncture stress in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, *25*, 187-194.
- Brenner, K., Liu, A. Laplante, D. P., Lupien, S., Pruessner, J. C., Ciampi, A., Joobar, R. & King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 859-868.
- Briere, J. (1995). *Trauma Symptom Inventory professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Broderick, J. E., Arnold, D., Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2004). Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 636-650.
- Brophy, M. H., Rush, A. J. & Crowley, G. (1983). Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics. *Biological Psychiatry*, *18*, 583-590.
- Brown, A. S. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 200-202.
- Brown, G. W., Birley, J. L. T., & Wing, J. K. (1972). Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication. *British Journal of Psychiatry*, *121*, 241-258.
- Brunelin, J., d'Amato, T., van Os, J., Cochet, A., Suaud-Chagny, M. F. & Soud, M. (2008). Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal-axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*, *100* (1-3), 206-211.
- Buchtal, J. (2007). *Psychobiologische Untersuchung zu Effekten von veränderter Schichtrotation: Zirkadiane Cortisolprofile und psychologische Selbstberichte bei Schichtarbeitern*. Dissertation an der Universität Trier.
- Buehlmann, E., Berger, G. E., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M. O., Borgwardt, S. J., Radue, E. W. & Riecher-Rössler, A. (2010). Hippocampus abnormalities in at risk mental states for psychosis? A cross-sectional high resolution region of interest magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry Research*, *44*(7), 447-453.
- Büschen, J., Berger, G. E., Borgwardt, S. J., Aston, J., Gschwandtner, U. Pflueger, M. O., Kuster, P., Radü, E. W., Stieglitz, R.-D. & Riecher-Rössler, A. (2011). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia Research*, *125*(1), 41-48.
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W. & Hellhammer, D. H. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, *59*, 419-426.

- Butler, R., Mueser, K., Sprock, J., & Braff, D. (1996). Positive symptoms of psychosis in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *39*, 839-844.
- Butzlaff, A. M. & Hooley, J. M. (1998). Expressed emotion and psychiatric relapse. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 547-552.
- Cannon, T. D. (2005). Clinical and genetic high-risk strategies in understanding vulnerability to psychosis. *Schizophrenia Research*, *79(1)*, 35-44.
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., Seidman, L. J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T. & Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at clinical high risk: A multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 28-37.
- Cannon, W. B. (1914). The interrelations of emotions as suggested by recent physiological researches. *American Journal of Psychology*, *25*, 256-282.
- Cannon, W. B. (1975). *Wut, Hunger, Angst und Schmerz. Eine Physiologie der Emotionen*. München: Urban & Schwarzberg.
- Cannon, W. B. (1929). Organization for the physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, *9* 399-431.
- Canstatt, K. F. (1841). *Handbuch der medicinischen Klinik. 1.Bd. Die spezielle Pathologie und Therapie vom klinischen Standpunkt aus bearbeitet*. Erlangen: Enke.
- Cantor-Graae, E. & Selten, J. (2005). Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 12-24.
- Carlsson, A. & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, *20*, 140-144.
- Carpenter, W. T. jun. & Buchanan, R. W. (1994). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, *330(10)*, 681-690.
- Carroll, B. J., Curtis, G. C. & Mendels, J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression. *Archives General Psychiatry*, *33*, 1039-1044.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R. & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biological Psychiatry*, *57*, 1117-1127.
- Castle, D. J., Sham, P. C., Wessely, S. & Murray, R. M. (1994). The subtyping of schizophrenia in men and women: A latent class analysis. *Psychological Medicine*, *24*, 41-51.
- Chaves, A. C., Seeman, M. V., Mari, J. J. & Maluf, A. (1993). Schizophrenia. Impact of positive symptoms on gender social role. *Schizophrenia Research*, *11(1)*, 41-45.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004a). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, *75(5)*, 807-821.

- Chen, X., Wang, X., O'Neill, A. F., Walsh, D. & Kendler, K. S. (2004b). Variants in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *Molecular Psychiatry*, *9*(10), 962-967.
- Chida Y. & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, *80*, 265-278.
- Childers, S. E. & Harding, C. M. (1990). Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *16*, 309-318.
- Chouinard, G., Ross-Chouinard, A., Annable, L. & Jones, B. (1980). The Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale. *Canadian Journal of Neurological Science*, *7*(3), 233.
- Chugh, P., K., Rehan, H. S., Unni, K. E. & Sag, R. K. (2013). Predictive value of symptoms for quality of life in first-episode schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*, *67*(3), 153-158.
- Chung, R. K., Langeluddecke, P. & Tennant, C. (1986). Threatening life events in the onset of schizophrenia, schizophreniform psychosis, and hypomania. *British Journal of Psychiatry*, *148*, 680-685.
- Clarke, M. C., Harley, M. & Cannon, M. (2006). The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 3-8.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P. & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: Methodological issues and significances. *Stress*, *7*(1), 29-37.
- Coe, C. L., Kamer, M., Czeh, B., Gould, E., Reeves, A. J., Kirschbaum, C. & Fuchs, E. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, *54*, 1025-1034.
- Coeck, C., Jorens, P. G., Vandevivere, J. & Mahler, C. (1991). ACTH and cortisol levels during residency training. *New England Journal of Medicine*, *325*(10), 738.
- Cohen, A. S., Docherty, N. M., Nienow, T. & Dinzeo, T. (2003). Self-reported stress and the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry*, *66*, 308-316.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd Edition*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, R. Z., Seeman, M.V., Gotowiec, A. & Kopala, I. (1999). Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1059-1064.
- Collip, D., Myin-Germeys, I. & van Os, J. (2008). Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, *34*(2), 220-225.
- Collip, D., Nicolson, N. A., Lardinois, M., Lataster, T., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2011). Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychological Medicine*, *41*(11), 2305-2315.
- Copolov, D. L., Rubin, R. T, Stuart, G. W., Poland, R. E., Mander, A. J., Sashidharan, S. E., Whitehouse, A. M., Blackburn, I.M., Freeman, C. E. & Blackwood, D. H. R. (1989). Specificity of the salivary cortisol dexamethasone suppression test across psychiatric diagnoses. *Biological Psychiatry*, *25*, 879-893.

- Corcoran, C., Gallitano, A., Leitman, D. & Malaspina, D. (2001). The neurobiology of the stress cascade and its potential relevance for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice*, 7(1), 3-14.
- Corcoran, C. M., Kimhy, D., Parrilla-Escobar, M. A., Cressman, V. L., Stanford, A. D., Thompson, J., David, S. B., Crumbley, A., Schobel, S., Moore, H. & Malaspina, D. (2011). The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 41(2), 251-261.
- Corcoran, C., Walker, E., Hout, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L. & Malaspina, D. (2003). The stress cascade and schizophrenia, Etiology and Onset. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 671-692.
- Corcoran, C. M., Smith, C., McLaughlin, D., Auther, A., Malaspina, D. & Cornblatt, B. (2012). HPA axis function and symptoms in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 170-174.
- Cornblatt, B. (2002). The New York High-Risk Project to the Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 956-966.
- Cornblatt, B., Lencz, T. & Kane, J. M. (2001). Treatment of the schizophrenia prodrome: Is it presently ethical? *Schizophrenia Research*, 51(1), 31-38.
- Cornblatt, B., Lencz, T. & Obuchowski, M. (2002). The schizophrenia prodrome: Treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research*, 54, 177-186.
- Cornblatt, B., Lencz, T., Smith, C. W., Corell, C. U., Auther, A. M. & Nakayama, E. (2003). The schizophrenia prodrome revisited: A neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 633-651.
- Coste, J., Strauch, G., Letrath, M. & Bertagna, X. (1994). Reliability of hormonal levels for assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 38, 474-479.
- Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S. S., Lawrie, S. M., Miller, P. & Johnstone, E. C. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: Results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine*, 30, 1111-1121.
- Cotter, D. & Pariante, C. M. (2000). Stress and the progression of the developmental hypothesis of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 181, 363-365.
- Cotton, S. M., Gleeson, J. F. M., Alvarez-Jimenez, M. & McGorry, P. D. (2010). Quality of life in patients who have remitted from their first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 121, 259-265.
- Creese, I., Burt, D. R. & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192, 481-483.
- Csikszentmihalyi, M. & Larson, R. (1987). Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175(9), 526-536.
- Czeisler, C. A. & Klerman, E. B. (1999). Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Progress in Hormone Research*, 54, 97-130 (discussion 130-132).

- Dallman, M. F., Akana, S. F., Cascio, C. S., Darlington, D. N., Jacobson, L. & Levin, N. (1987). Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. *Recent Progress in Hormone Research*, 43, 113-173.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.
- Day, F. & Pariante, C. (2012). Stress and cortisol in the pre-psychotic phases. In: P. Fusar-Poli, S. J. Borgwardt & P. McGuire (Eds.), *The Maudsley Series. Vulnerability to psychosis. From Neurosciences to psychopathology* (pp. 59-72). New York: Psychology Press.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A., Trickett, P. K. & Putnam, F. W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(2), 249-255.
- De Kloet, C. S., Vermetten, E., Heijnen, C. J., Geuze, E., Lentjes, E. G. & Westensberg, H. G. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 215-226.
- Delahanty, D. L., Raimonde, A. J. & Spoonster, E. (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biological Psychiatry*, 48, 940-947.
- Delespaul, P. A. E. G. (1995). *Assessing schizophrenia in daily life*. Maastricht, the Netherlands: Universitaire Pers. Maastricht.
- Dell, P. F. (2001). Why the diagnostic criteria for dissociative identity disorder should be changed. *Journal of Trauma and Dissociation*, 2(1), 7-37.
- DeLongis, A., Coyne, J. C., Dakof, G., Folkman & S., Lazarus, R. S. (1982). Relationship of daily hassles, uplifts and major life events to health status. *Health Psychology*, 1, 119-126.
- DeLongis, A., Folkman, S. & Lazarus, R., S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 486-495.
- Deutch, A. Y., Clark, W. A. & Roth, R. H. (1990). Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Research*, 521, 311-315.
- Devylder, J. E., Ben-David, S., Schobel, S. A., Kimhy, D., Malaspina, D. & Corcoran, M.C. M. (2012). Temporal association of stress sensitivity and symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 1, 1-10.
- Dressendorfer, R. A., Kirschbaum, C., Rohde, W., Stahl, F. & Strasburger, C. J. (1992). Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 43 (7), 683-692.

- Dominguez, Mde G., Viechtbauer, W., Simons, C.J., van Os, J. & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, *135*(1), 157-171.
- Dutton, L. M., Smolensky, H. M., Leach, C. S., Lorimor, R. & Hsi, B. P. (1978). Stress levels of ambulance paramedics and fire fighters. *Journal of Occupational Medicine*, *20*(2), 111-115.
- Eckenrode, J. (1984). Impact of chronic and acute stressors on daily reports of mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, *46*, 907-918.
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P. & Hucklebridge, F. (2001a). Exploration of the cortisol awakening response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sciences*, *68*, 2093-2103.
- Edwards, S., Evans, P., Hucklebridge, F. & Clow, A. (2001b). Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 613-622.
- Edwards, S., Hucklebridge, F., Clow, A. & Evans, P. (2003). Components of the diurnal cortisol cycle in relation to upper respiratory symptoms and perceived stress. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 320-327.
- Ehlers, A. (1999). Posttraumatische Belastungsstörung. In: D. Schulte, K. Grawe, K. Hahlweg & D. Vaitl (Hrsg.), *Fortschritte der Psychotherapie. Manuale für die Praxis*. Göttingen: Hogrefe.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behavior Research and Therapy*, *38*, 319-345.
- Ellenbogen, M. A., Hodgins, S. & Walker, C.-D. (2004). High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorders: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 99-106.
- Elzinga, B. M., Schmahl, C. G., Vermetten, E., van Dyck, R. & Bremner, J. D. (2003). Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology*, *28*(9), 1656-1665.
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L. & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, *33*, 766-771.
- Erdfelder, E., Faul, F. & Buchner, A. (1996). GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, *28*, 1-11.
- Erdmann, G. & Janke, W. (2008). *Stressverarbeitungsfragebogen - Stress, Stressverarbeitung und ihre Erfassung durch ein mehrdimensionales Testsystem* (4. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Erickson, K., Drevets, W. & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal und pathological emotional states. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, *27*, 233-246.
- Erlenmeyer-Kimling, L. & Cornblatt, B. (1987). High-risk research in schizophrenia: A summary of what has been learned. *Journal of Psychiatric Research*, *21*(4), 401-411.

- Fan, J. B., Zhang, C. S., Gu, N. F., Li, X. W., Sun, W. W., Wang, H. Y., Feng, G. Y., St. Clair, D. & He, L. (2005). Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 57(2), 139-144.
- Fearon, P. & Morgan, C. (2006). Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 405-408.
- Federenko, I., Wüst, S., Hellhammer, D. H., Dechoux, R., Kumsta, R. & Kirschbaum, C. (2004). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 174-184.
- Feldman, S. (1989). Afferent neural pathways and hypothalamic neurotransmitters regulating adrenocortical secretion. In: H. Weiner, I. Florin, R. Murison & D. Hellhammer (Eds.), *Frontiers of Stress Research* (pp. 201-207). Lewiston, New York: Huber.
- Feldman, S., Conforti, N. & Weindenfeld, J. (1995). Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 19(2), 235-240.
- Fiedler, P. (2002). Dissoziative Störungen. In: D. Schulte, K. Grawe, K. Hahlweg & D. Vaitl (Hrsg.), *Fortschritte der Psychotherapie. Manuale für die Praxis*. Göttingen: Hogrefe.
- Finzi-Dottan, R. & Karu, T. (2006). From emotional abuse in childhood to psychopathology in adulthood. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 616-621.
- Foa, E. B. & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin*, 99, 20-35.
- Foerster, A., Lewis, S., Owen, M. & Murray, R. (1991). Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 158, 171-176.
- Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1985). If it changes, it must be a process: study of emotion and coping during three stages of a college examination. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48, 150-170.
- Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1988). *Ways of Coping Questionnaire Research edition*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J. & DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50, 571-579.
- Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., Kuipers, E., Bebbington, P., Bashforth, H., Coker, S., Hodgekins, J., Gracie, A., Dunn, G. & Garety, P. (2006). The Brief Core Schema Scales (BCSS): psychometric properties and associations with paranoia and grandiosity in non-clinical and psychosis samples. *Psychological Medicine*, 36(6), 749-59.
- Franzen, G. (1971). Serum cortisol in chronic schizophrenia. Changes in the diurnal rhythm and psychiatric mental states on withdrawal of drugs. *Psychiatric Clinic (Basel)*, 4, 237-246.

- Frederick, S. L., Reus, V. I., Ginsberg, D., Hall, S. M., Munoz, R. F. & Ellman, G. (1998). Cortisol and response to dexamethasone as predictors of withdrawal distress and abstinence success in smokers. *Biological Psychiatry*, *43*, 525-530.
- Freeman, W. M., Brebner, K., Lynch, W. J., Patel, K.M., Robertson, D. J., Roberts, D. C. & Vrana, K. E. (2002). Changes in rat frontal cortex gene expression following chronic cocaine. *Brain Research and Molecular Brain Research*, *104*, 11-20.
- Frieboes, R. M., Sonntag, A., Yassouridis, A., Eap, C. B., Baumann, P., & Steiger, A. (2003). Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression - a pilot study. *Pharmacopsychiatry*, *36(1)*, 12-17.
- Friedman, A. & Sienkiewicz, J. (1991). Psychotic complications of longterm levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *84*, 111-113.
- Fries, E., Dettenborn, L. & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future direction. *International Journal of Psychophysiology*, *72*, 67-73.
- Fries, E., Hesse, H., Hellhammer, J. & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypercortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 1010-1016.
- Fuxe, K., Agnati, L. F., Härfstrand, A., Cintra, A., Aronson, M., Zoli, M. & Gustafsson, J. A. (1988). Principles for the hormone regulation of wiring transmission and volume transmission in the central nervous system. In: D. Ganten & D. Pfaff (Eds.), *Current topics in neuroendocrinology. Neuroendocrinology of mood* (pp.1-53). New York: Springer.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B. & Wittchen, H.-U. (1997). *SKID-II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse II: Persönlichkeitsstörungen Interviewheft*. Eine deutschsprachige, erweiterte Bearbeitung der amerikanischen Originalversion des SCID-II von: First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B.W. & Benjamin, L. Göttingen: Hogrefe.
- Garde, A. H., Hansen, A. M. & Nicolajsen, T. B. (2003). An interlaboratory comparison of for determination of cortisol in saliva. *Accreditation and Quality Assurance*, *8*, 16-20.
- Garety, P. A., & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: A critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, *38(2)*, 113-154.
- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., & Bebbington, P. E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, *31*, 189-195.
- Garner, B., Pariante, C. M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Brewer, W. J., Smith, D. J., Dazzan, P., Berger, G. E., Yung, A. R., van den Buuse, M., Murray, R., McGorry, P. D. & Pantelis, C. (2005). Pituitary volume predicts Future Transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biological Psychiatry*, *58(5)*, 417-423.
- Garner, B., Phassouliotis, C., Phillips, L. J., Markulev, C., Butselaar, F., Bendall, S., Yun, Y. & McGorry, P. D. (2011). Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, *45*, 249-255.
- Gast, U., Rodewald, F., Benecke, H.-H. & Driessen, M. (2001). Deutsche Bearbeitung des Childhood Trauma Questionnaire (unautorisiert). Unveröffentlichtes Manuskript: Medizinische Hochschule Hannover.

- Gearon, J. S., Kaltmann, S. I., Brown, C. & Bellack, A. S. (2003). Traumatic life events and PTBS among women with substance use disorders and schizophrenia, *Psychiatric Services*, *54*, 523-628.
- Genco, R. J., Ho, A. W., Kopman, J., Grossi, S., Dunford, R. G. & Tedesci, L. A. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology*, *3(1)*, 288-302.
- Gersten, J. C., Langer, T. S., Eisenberg, J. G. & Orzeck, C. (1974). Child behavior and life events: Undesirable change or change per se? In: B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (Eds.), *Stressful Life Events: Their Nature and Effects* (pp. 159-170). New York: Wiley.
- Gil-Ad, A. I., Dickerman, Z., Amdursky, A. & Laron, Z. (1986). Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenia as compared to control subjects. *Psychopharmacology*, *88*, 496-499.
- Giladi, N., Treves, T. A., Paleacu, D., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Simon, E. S. & Korczyn, A. D. (2000). Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *107*, 59-71.
- Glaser, J. P., van Os, J., Portegijs, P. J. & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *Journal of Psychosomatic Research*, *61*, 229-236.
- Glatt, S. J., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: Meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry*, *160(3)*, 469-476.
- Glenthøj, B. Y. (1995). The brain dopaminergic system. Pharmacological, behavioural and electrophysiological studies. *Danish Medical Bulletin*, *42*, 1-21.
- Goff, D. C., Brotman, A. W., Kindlon, D., Waites, M. & Amico, W. (1991). Self-Reports of childhood abuse in chronically psychotic patients. *Psychiatry Research*, *37*, 73-80.
- Gold, P. W., Kling, M. A., Demitrack, M. A., Whitfield, H., Kalogeras, K., Loriaux, D. L. & Chrousos, G. P. (1988). Clinical studies with corticotropin releasing hormone: implications for hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in depression and related disorders. *Current Topics in Neuroendocrinology*, *8*, 55-76.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B. & Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *47 (11)*, 1066-1072.
- Goldman, A. L., Pezawas, L., Mattay, V. S., Fischl, B., Verchinski, B. A., Zolnick, B., Weinberger, D. R. & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Heritability of brain morphology related to schizophrenia: a large-scale automated magnetic resonance imaging segmentation study. *Biological Psychiatry*, *63(5)*, 475-483.
- Goldman, H. H., Skodol, A. E. & Lave, T. R. (1992). Revising Axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry*, *149*, 1148-1156.
- Goldstone, E. Farhall, J. & Ong, B. (2012). Modelling the emergence of hallucinations: early acquired vulnerabilities, proximal life stressors and maladaptive psychological processes. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *47(9)*, 1367-1380.

- Gomez, R. G., Posener, J. A., Keller, J., DeBattista, C., Solvason, B. & Schatzberg, A. F. (2009). Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 1012-1018.
- Goodman, L. A., Dutton, M. A. & Harris, M. (1995). Physical and sexual assault prevalence among homeless women with serious mental illness. *American Journal of Orthopsychiatry*, *65*(4), 468-478.
- Gothelf, D., Hoefft, F., Ueno, T., Sugiura, L., Lee, A. D., Thompson, P. & Reiss, A. L. (2011). Developmental changes in multivariate neuroanatomical patterns that predict risk for psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, *45*, 322-331.
- Goto, Y., Otani, S. & Grace, A. A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology*, *53*, 583-587.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia Genesis. The origins of madness*. New York: Freeman.
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, *41*, 1-24.
- Grace, A. A. (2010). Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotoxicity Research*, *18*, 367-376.
- Gracie, A., Freeman, D., Green, S., Garety, P. A., Kuipers, E., Hardy, A., Ray, K., Dunn, G., Bebbington, P. & Fowler, D. (2007). The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 280-289.
- Grady, T. A., Broocks, A., Canter, S. K., Pigott, T. A., Dubbert, B., Hill, J. I. & Murphy, D. L. (1996). Biological and behavioral responses to D-amphetamine, alone and in combination with serotonin receptor antagonist ondansetron, in healthy volunteers. *Psychiatry Research*, *64*(1), 1-10.
- Gray, A., Feldman, H. A., McKinlay, J. B. & Longcope, C. (1991). Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *73*, 1017-1025.
- Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Boston: Allyn and Bacon.
- Greenfield, S. F., Strakowski, S. M., Tohen, M., Batson, S. C. & Kolbrener, M. L. (1994). Childhood abuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *164*, 831-834.
- Griesinger, W. (1845). *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. Stuttgart: Krabbe.
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J. & Linz, M. (1987). *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen – BSABS; Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.

- Gruen, R. & Baron, M. (1984). Stressful life events and schizophrenia: relation to illness onset and family history. *Neuropsychobiology*, 12, 206-208.
- Guest, P. C., Schwarz, E., Krishnamurthy, D., Harris, L. W., Leweke, F. M., Rothermundt, M., van Beveren, N. J., Spain, M., Barnes, A., Steiner, J., Rahmoune, H. & Bahn, S. (2011). Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1092-1096.
- Gunlicks-Stoessel, M. L. & Powers, S. I. (2009). Romantic partners' coping strategies and patterns of cortisol reactivity and recovery in response to relationship conflict. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 28(5), 630-649.
- Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jørgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A. & Stein, A. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 99-113.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Bustamante, S., an der Heiden, W., Riecher-Rössler, A. & Nowotny, B. (1995b). Onset and early course of schizophrenia. In: H. Häfner & W. F. Gattaz (Eds.). *Search for the causes of schizophrenia* (Vol. III, pp. 43-66). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Riecher-Rössler, A. (1993a). The influence of age and sex on the onset and course of early schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 80-86.
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Möller, H. J., Gaebel, W. & Wolwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2), 117-128.
- Häfner, H., Nowotny, B., Löffler, W., an der Heiden, W. & Maurer, K. (1995a). When and how does schizophrenia produce social deficits? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 17-28.
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., an der Heiden, W., Maurer, K., Fätkenheuer, B. & Löffler, W. (1993b). Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 925-940.
- Häfner H, Riecher-Rössler, A., Maurer, K., Fätkenheuer, B. & Löffler, W. (1992). First onset and early symptomatology of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242, 109-118.
- Hainsworth, C., Starling, J., Brand, F., Groen, K. & Munro, K. (2011). Trauma and psychotic symptoms: data from a pediatric mental health inpatient unit. *Journal of Traumatic Stress*, 24(4), 491-494.
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M. & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 18(3), 366-374.
- Halbreich, U. & Kahn, L. S. (2003). Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (2), 1-16.

- Hardesty, J., Falloon, I. R. H. & Shirin, K. (1985). The impact of life events, stress and coping on the morbidity of schizophrenia. In: I. R. H. Falloon (Ed.), *Family management of schizophrenia* (pp. 137-152). Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Hamner, M., Frueh, B. C., Ulmer, H. G. & Arana, G. W. (1999). Psychotic features and illness severity in combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *45*, 846-852.
- Hardy, A., Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., Steel, C., Evans, J., Garety, P., Kuipers, E., Bebbington, P. & Dunn, G. (2005). Trauma and hallucinatory experience in psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *193*, 501-507.
- Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A. & Cadenhead, K. S. (2006). Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin*, *32*, 166-178.
- Harrison, P. J. (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology*, *174*, 151-162.
- Harvey, P. D., Green, M. F., Keefe, R. S. & Velligan, D. I. (2004). Cognitive functioning in schizophrenia: A consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 361-372.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association*, *284*(5), 592-597.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehlert, U. (2003). Social support and Oxytocin interact to suppress cortisol and subjective response to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, *54*, 1389-1393.
- Heinssen, R. K., Cuthbert, Breiling, J., Colpe, L. J. & Dolan-Sewell, R. (2003) Overcoming barriers to research in early serious mental illness: issues for future collaboration. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4), 737-745.
- Hek, K., Direk, N., Newson, R. S., Hofman, A., Hoogendijk, W. J. G., Mulder, C. L. & Tiemeier, H. (2013). Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, *38*, 300-305.
- Helmreich, D. L., Tylee, D., Christianson, J. P., Kubala, K. H., Govindarajan, S. T., O'Neill, W. E., Becoats, K., Watkins, L. & Maier, S. F. (2012). Active behavioral coping alters the behavioral but not the endocrine response to stress. *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 1941-1948.
- Hennings, J. M., Owashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Kunzel, H., Bierner, T., Pollmacher, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., & Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(3), 215-229.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D. & van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 608-612.

- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananás, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G. & van Os, J. (2006). An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val(158)Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, *31*(12), 2748-2757.
- Henquet, C., Rosa, A., Delespaul, P., Papiol, S., Fananás, L., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2009). COMT Val158Met moderation of cannabis induced psychosis: A momentary assessment study of “switching on” hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(2), 156-160.
- Het, S., Schoofs, D., Rohleder, N. & Wolf, O. T. (2012). Stress-induced cortisol level elevations are associated with reduced negative affect after stress: indications for a mood-buffering cortisol effect. *Psychosomatic Medicine*, *74*, 23-32.
- Het, S. & Wolf, O. T. (2007). Mood changes in response to psychosocial stress in healthy young women: effects of pretreatment with cortisol. *Behavioral Neuroscience*, *121*, 11-20.
- Heuser, I. J., Schweiger, U., Gotthardt, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M., Yasouridis, A. & Holsboer, F. (1996). Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, *153*(1), 93-99.
- Hirsch, S., Bowen, J., Emmani, J., Cramer, P., Jolley, A., Haw, C. & Dickinson, M. (1996). A one year prospective study of the effects of life events and medication in the aetiology of schizophrenic relapse. *British Journal of Psychiatry*, *168*, 49-56.
- Hoffman, R. E. & McGlashan, T. H. (1993). Parallel distributed processing and the emergence of schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, *19*, 119-140.
- Holmes, T. H. & Rahe, R. H. (1967). The Social Readjustment Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, *11* (2), 213-218.
- Holowka, D. W., King, S., Saheb, D., Pukall, M. & Brunet, A. (2003). Childhood abuse and dissoziative symptoms in adult schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *60*, 87-90.
- Holsboer, F., Grasser, A., Friess, E. & Wiedemann, K. (1994). Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *746*, 345-359.
- Holsboer, F., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Muller, O. A., & Stalla, G. K. (1987). Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biological Psychiatry*, *22*(2), 228-234.
- Holsboer, F., Trachsler, E., Stohler, R., & Hatzinger, M. (1991). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Research*, *38*(2), 163-171.
- Honea, R. A., Meyer-Lindenberg, A., Hobbs, K. B., Pezawas, L., Mattay, V. S., Egan, M. F., Verchinski, B., Passingham, R. E., Weinberger, D. R. & Callicott, J. H. (2008). Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 465-474.

- Horan, W. P. & Blanchard, J. J. (2003). Emotional responses to psychosocial Stress in schizophrenia: The role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophrenia Research*, *60*, 271-283.
- Horan, W. P., Ventura, J., Minzt, J. Kopelowicz, D., Wirshing, D., Christian-Herman, J., Foy, D. & Libermann, R. P. (2007). Stress and coping responses to natural disaster in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *151*, 77-86.
- Hori, H., Ozeki, Y., Teraishi, T., Matsuo, J., Kawamoto, Y., Kinoshita, Y., Suto, S., Terada, S., Higuchi, T. & Kunugi, H. (2010). Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 865-873.
- Horowitz, M. J. (1986). *Stress response syndromes*. New York, NY: Aronson.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J. G. & London, D. R. (1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clinical Endocrinology (Oxf.)*, *32*, 127-134.
- Houshyar, H., Galigniana, M. D., Pratt, W. B. & Woods, J. H. (2001). Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to glucocorticoid negative-feedback and corticotropin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress response. *Journal of Neuroendocrinology*, *13*, 875-886.
- Howell, M. P. & Muglia, L. J. (2006). Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *27*, 275-284.
- Howes, O. D., McDonald, C., Cannon, M., Arseneault, L., Boydell, J., Murray, R. M. (2004). Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *7*, S7-S13.
- Hubert, W. & de Jong-Meyer, R. (1992). Saliva cortisol responses to unpleasant film stimuli differ between high and low trait anxious subjects. *Neuropsychobiology*, *25*, 115-120.
- Hucklebridge, F., Clow, A., Rahmann, H. & Evans, P. (2000). The cortisol response to normal and nocturnal awakening. *Journal of Psychophysiology*, *14*, 24-28.
- Hucklebridge, F., Mellins, J., Evans, P. & Clow, A. (2002). The awakening cortisol response: no evidence of influence of body posture. *Life Sciences*, *71*, 639-946.
- Hucklebridge, F., Clow, A., Abeyguneratne, T., Huezio-Diaz, P. & Evans, P. (1999). The awakening cortisol response and blood glucose levels. *Life Sciences*, *64*, 931-937.
- Hughlings-Jackson, J. (1931). *Selected writings*. London: Hodder & Stoughton. Tayler, J. (Ed.).
- Hurlemann, R., Jessen, F., Wagner, M., Frommann, I., Ruhrmann, S., Brockhaus, A., Picker, H., Scheef, L., Block, W., Schild, H. H., Moller-Hartmann, W., Krug, B., Falkai, P., Klosterkötter, J. & Maier, W. (2008). Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychological Medicine*, *38*(6), 843-851.

- Hutchinson, G. & Haasen, C. (2004). Migration and schizophrenia: The challenges for European psychiatry and implications for the future. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *39*, 350-357.
- Hüttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in the human frontal cortex: Developmental changes and effects of ageing. *Brain Research*, *163*, 195-205.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R. & Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten country study. *Psychological Medicine Monograph*, *20(Suppl.)*, 1-97.
- Jackson, H. J., McGorry, P. D., Dakis, J., Harrigan, S., Henry, L. & Mihalopoulos, C. (1996). The interrater and test-retest reliabilities of prodromal symptoms in first-episode psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *30*, 498-504.
- Jacobson, L. & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Review*, *12*, 118-134.
- Jacobson, S., Kelleher, I., Harley, M., Murtagh, A., Clarke, M., Blanchard, M., Conolly, O., O'Hanlon, E., Garavan, H. & Cannon, M. (2010). Structural and functional brain correlates of subclinical psychotic symptoms in 11-13 year old schoolchildren. *Neuroimage*, *49*, 1875-1885.
- Janke, W. (1974). Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In: M. v. Kerekjarto (Hrsg.), *Medizinische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Janke, W., Erdmann, G. & Kallus, W. (1985). *Stressverarbeitungsfragebogen*. Göttingen: Hogrefe.
- Janoff-Bulman, R. (1992). *Shattered assumptions: Towards a new psychology of trauma*. New York, NY: Free Press.
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., Gademan, P. J., De Jonge, R. C., van der Linden, J. A. & Kahn, R. S. (1998). Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *33*, 87-94.
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C. & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, *149* (3), 319-325.
- Janssen, I., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., Vollebergh, W., McKenzie K. & van Os, J. (2003). Discrimination and delusional ideation. *British Journal of Psychiatry*, *182*, 71-76.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R. & van Os, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(1), 38-45.
- Jeste, D. V. & Lohr, J. B. (1989). Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Archives of General Psychiatry*, *46* (11), 1019-1024.
- Johns, L. C., Rossell, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E. & McGuire, P. K. (2001). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *31*, 705-715.

- Jones, S. R. & Fernyhough, C. (2007). A new look at the neural diathesis–stress model of schizophrenia: the primacy of social-evaluative and uncontrollable situations. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(5), 1171-1177.
- Joseph, S., Williams, R. & Yule, W. (1997). *Understanding posttraumatic stress: A psychosocial perspective on PTSD and treatment*. New York, NY: John Wiley.
- Jung, W. H., Kim, J. S., Jang, J. H., Choi, J. S., Jung, M. H., Park, J. Y., Han, J. Y., Choi, C. H., Kang, D. H., Chung, C. K. & Kwon, J. S. (2011). Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *37*, 839-849.
- Kaneko, M., Yokoyama, F., Hoshino, Y., Takahagi, K., Murata, S., Watanabe, M. & Kumashiro, H. (1992). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features. *Neuropsychobiology*, *25* (1), 1-7.
- Kanner, A. D., Coyne, J. C., Schaefer, C. & Lazarus, R. S. (1981). Comparison of two modes of stress management: daily hassles and uplifts versus major life events. *Journal of Behavioral Medicine*, *4*, 1-39.
- Kaplan, B. J., Whisett, S. F. & Robinson, J. W. (1990). Menstrual cycle phase is a potential confound in psychophysiology research. *Psychophysiology*, *27*, 445-450.
- Kaplan, H. D. (1979). Social psychology of disease. In: H. G. Freeman, S. Levine & L. F. Reeder (Eds.), *Handbook of medical sociology*, 3rd ed. (pp. 53-70). Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 13-23.
- Kapur, S. & Remington, G. (2001). Dopamine D₂ receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biological Psychiatry*, *50*, 873-883.
- Kaspers, F. A. (2001). *Endokrinologische Korrelate körperlicher Beschwerden bei chronischem Streß*. Göttingen: Cuvillier.
- Kathol, R. G., Gehris, T. L., Carroll, B. T., Samuelson, S. D., Pitts, A. E, Meller, W. H. & Carter, J. L. (1992). Blunted ACTH response to hypoglycemic stress in depressed patients but not in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *26*, 103-116.
- Kavanagh, D. J. (1992). Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *160*, 601-620.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*, 261-276.
- Kelleher, I., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C. & Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *British Journal of Psychiatry*, *193*(5), 378-382.
- Keller, J., Flores, B., Gomez, R. G., Solvason, H. B., Kenna, H., Williams, G. H. & Schatzberg, A. F. (2006). Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biological Psychiatry*, *60*, 275-281.

- Kendler, K. S. (2002). Hierarchy and heritability: the role of diagnosis and modelling in psychiatric genetics. *American Journal of Psychiatry*, 159, 515-518.
- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R. & Sweeney, J. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia Research*, 79(1), 45-57.
- Kinderman, P. (2005). A psychological model of mental disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 13, 206-217.
- Konoshita, M., Numata, S., Tajima, A., Shimoera, S., Imoto, I. & Ohmori, T. (2013). Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*, 8(6), 584-590.
- Kirschbaum, C. (1991) *Cortisolmessung im Speichel – eine Methode der Biologischen Psychologie*. Bern: Huber.
- Kirschbaum, C. (2001). Das Stresshormon Cortisol – Ein Bindeglied zwischen Psyche und Soma? In: G. Kaiser (Hrsg.), *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf*.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-169.
- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In: C. Kirschbaum & D. H. Hellhammer (Hrsg.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Enzyklopaedie der Psychologie* (S. 79-140). Goettingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M. & Hellhammer, D. H. (1993). The „Trierer Social Stress Test“ – a tool for investigating psychobiological stress in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.
- Kissling, W., Höffler, J., Seemann, U., Müller, P., Rüther, E., Trenckmann, U., Uber, A., Schulenburg, J.-M. Graf v. d., Glaser, P., Glaser, T., Mast, O. & Schmidt, D. (1999). Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 67(1), 29-36.
- Klaassens, E. R., Giltay, E. J., van Veen, T., Veen, G. & Zitman, F. G. (2010). Trauma exposure in relation to basal salivary cortisol and the hormone response to the dexamethasone/CRH test in male railway employees without lifetime psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 878-886.
- Klosterkötter, J. (1998). *Frühdiagnostik und Frühbehandlung psychischer Störungen*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 158-164.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F. & Ruhrmann, S. (2003). Früherkennungssysteme der schizophrenen Erkrankung. In: P. Falkai & F. G. Pajonk (Hrsg.), *Psychotische Störungen – Systematische Therapie mit modernen Neuroleptika*. Stuttgart: New York, Thieme.

- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(9), 1275-1286.
- Koch-Stoecker, S., Beblo, T., Thumann, W. & Driessen, M (2003). Diagnostik und kognitiv-behaviorale Therapie psychischer Störungen nach Traumatisierung. *Sozialpsychiatrische Informationen*, *33*, 10-17.
- Kohn, R., Dohrenwend, B. P. & Mirotznic, J. (1998). Epidemiological findings on selected psychiatric disorders in the general population. In: B. P. Dohrenwend (Ed.). *Adversity, stress and psychopathology* (pp. 235-284). New York: Oxford University Press.
- Kotler, M., Barak, P., Cohen, H., Averbuch, I. E., Grinshpoon, A., Gritsenko, I., Nemanov, L. & Ebstein, R. P. (1999). Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity. *American Journal of Medical Genetics*, *88*(6), 628-633.
- Krabbendam, L. & van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 795-799.
- Kraemer, S. & Schickor, I. (1991). Stressbewältigungsstrategien schizophrener Patienten: Eine Pilotstudie. *Verhaltenstherapie*, *1*, 212-218.
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie – Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (6. Aufl.). Leipzig: Barth.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. (English translation and adaption by Barclay, R. M. & Robertson, G. M.). Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Pepple, J. R., Lyons, M. J., Tsuang, M. T. & Faraone, S. V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(1), 103-119.
- Kremer, I., Pinto, M., Murad, I., Muhaheed, M., Bannoura, I., Muller, D. J., Schulze, T. G., Reshef, A., Blanaru, M., Gathas, S., Goichman, R., Rietschel, M., Dobrusin, M., Bachner-Melman, R., Nemanov, L., Belmaker, R. H., Maier, W. & Ebstein, R. P. (2003). Family-based and case-control study of catechol-O-methyltransferase in schizophrenia among Palestinian Arabs. *American Journal of Medical Genetics Part B*, *119B*(1), 35-39.
- Kudielka, B., Broderick, J. E. & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid Cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 313-319.
- Kudielka, B. M., Hawkley, L. C., Adam, E. K. & Cacioppo, J. T. (2007). Compliance with ambulatory saliva sampling in the Chicago health, aging, and social relations study and associations with social support. *Annals of Behavioral Medicine*, *34*, 209-216.
- Kudielka, B. & Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 35-47.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schürmeyer, T. & Kirschbaum, C. (2000). Psychosocial stress and HPA functioning: No evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress*, *3*(3), 229-240.

- Kuipers, L. (1979). Expressed emotion: a review. *British Journal Social and Clinical Psychology*, 18(2), 237-43.
- Kulkarni, J., Riedel, A., de Castella, A. R., Fitzgerald, P. B., Rolfe, T. J., Taffe, J. & Burger, H. (2001). Estrogen – a potential treatment for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48, 137-144.
- Kunz-Ebrecht, S.R., Kirschbaum, C. & Steptoe, A. (2004a). Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Social Science and Medicine*, 58, 1523-1530.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C. Marmot, M. & Steptoe, A. (2004b). Differences in cortisol awakening response on workdays and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 29(4), 516-528.
- Kupper, N., de Geus, E. J., van den Berg, M., Kirschbaum, C., Boomsma, D. I. & Willemsen, G. (2005). Familial influences on basal salivary cortisol in an adult population. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 857-868.
- Lammers, C. H., Garcia-Borreguero, D., Schmider, J., Gotthardt, U., Dettling, M., Holsboer, F. & Heuser, I. J. (1995). Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls: II. *Biological Psychiatry*, 38(12), 803-807.
- Lardinois M., Lataster, T., Mengelers, R., Van Os, J. & Myin Germeys, I. (2011). Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(1), 28-35.
- Larsson, S., Andreassen, O. A., Aas, M., Røssberg, J. I., Mork, E., Steen, N. E., Barret, E. A., Lagerberg, T. V., Peleikis, D., Agartz, I., Melle, I. & Lorentzen, S. (2013). High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 54(2), 123-127.
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 42, 211-221.
- Laruelle, M. (2000). The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 371-384.
- Laruelle, M. & Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Journal of Psychopharmacology*, 13, 358-371.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L. & Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry*, 46, 56-72.
- Lataster, T., van Os, J., Drukker, M., Henquet, C., Feron, F., Gunther, N. & Myin-Germeys, I. (2006). Childhood victimisation and developmental expression of non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences: victimisation and non-clinical psychotic experiences. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 423-428.
- Lataster, T., Collip, D., Lardinois, M., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2010). Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(5), 395-404.

- Laudat, H. M., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B. & Luton, J. P. (1988). Salivary Cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary adrenal function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66, 343-348.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981) „Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)“. Weinheim: Beltz.
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.
- Lazarus, R. S. (1984). Puzzles in the study of daily hassles. *Journal of Behavioral Medicine*, 7, 375-389.
- Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and Adaptation*. London: Oxford University Press.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lazarus, R. S., Kanner, A. & Folkman, S. (1980). Emotions: A cognitive-phenomenological analysis. In: R. Plutchik & H. Kellerman (Eds.), *Theories of emotion* (pp. 189-217). New York: Academic Press.
- Lecic-Tosevski, D., Vukovic, O. & Stepanovic, J. (2011). Stress and Personality. *Psychiatriki*, 22, 290-297.
- Lee, M. S., Choi, H. S., Kwon, S. H., Morita, K. & Her, S. (2009). Identification of the functional domain of glucocorticoid receptor involved in RU486 antagonism. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 117, 67-73.
- Lee, S. Y., Kim, K. R., Park, J. Y., Park, J. S., Kang, J. I., Lee, E., An, S. K. & Kwon, J. (2011). Coping strategies and their relationship to psychopathologies in people at ultra high-risk for psychosis and with schizophrenia. *Nervous and Mental Disease*, 199(2), 106-110.
- Lee, P. W., Lieh-Mak, F., Yu, K. K. & Spinks, J. A. (1993). Coping strategies of schizophrenic patients and their relationship to outcome. *British Journal of Psychiatry*, 163, 177-182.
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B* (5. unveränd. Aufl.). Balingen: Spitta Verlag.
- Lencz, T., Smith, C. W., Ather, A. M., Correll, C. U. & Cornblatt, B. A. (2004). Non-specific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68, 37-48.
- Leiner, A. S., Kearns, M. C., Jackson, J. L., Astin, M. C. & Rothbaum, B. O. (2012). Avoidant coping and treatment outcome in rape-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80(2), 317-321.
- Lerer, B., Ran, A., Blacker, M., Silver, H., Weller, M. P., Drummer, D., Ebstein, B. & Calev, A. (1988). Neuroendocrine responses in chronic schizophrenia: Evidence for serotonergic dysfunction. *Schizophrenia Research*, 1, 405-410.
- Leung, A. & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 401(suppl.), 3-38.
- Liddle, P. F. (1987). The syndrome of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive and negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.

- Lieberman, J.A., Sheitman, B. B., Kinon, B. J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, *17*, 205-229.
- Lingjaerde, O. Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J. & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *334(Suppl.)*, 1-100.
- Lodge D. J. & Grace, A. A. (2007). Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *27*, 11424-11430.
- Lodge D. J. & Grace, A. A. (2011). Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*, 207-213.
- Lowenthal, M. F. & Chiriboga, D. (1973). Social stress and adaptation: Toward a life-course perspective. In: C. Eisdorfer & M. P. Lawton (Eds.), *The psychology of adult development and aging* (pp. 281-310). Washington, D. C.: American Psychological Association.
- Lowy, M. T. (1991). Corticosterone regulation of brain and lymphoid corticosteroid receptors. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *39(2)*, 147-154.
- Lukoff, D., Snyder, K., Ventura, J. & Nuechterlein, K. H. (1984). Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *10*, 258-292.
- Lupien, S. J. (2000). Stress and Schizophrenia: the importance of cognition. *Biological Psychiatry*, *48*, 1119-1120.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. & Tu, M. T. (2005). Stress hormones and human memory function across life span. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 225-242.
- Lysaker, P. H., Beattie, N. L., Strasburger, A. M. & Davis, L. W. (2005). Reported history of child sexual abuse in schizophrenia: Associations with heightened Symptom Levels and Poorer Participation over four months in vocational rehabilitation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *193(12)*, 790-795.
- Lysaker, P. H., Meyer, P., Evans, J. D. & Marks, K. A. (2001). Neurocognitive and symptom correlates of self-reported childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *Annals of Clinical Psychiatry*, *13*, 89-92.
- Lysaker, P. H. & LaRocco, V. A. (2008). The prevalence and correlates of trauma-related symptoms in schizophrenia spectrum disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *49*, 330-334.
- Lysaker, P. H., Whitney, K. A. & Davis, L. W. (2006). Obsessive-compulsive and negative symptoms in schizophrenia: Associations with coping preference and hope. *Psychiatry Research*, *141*, 253-259.
- Maercker, A. (2009). Symptomatik, Klassifikation und Epidemiologie. In: A. Maercker (Hrsg.), *Posttraumatische Belastungsstörungen* (3. Aufl.) (S. 13-32). Springer: Heidelberg.

- Maercker, A. & Bromberger, F. (2005). Checklisten und Fragebogen zur Erfassung traumatischer Ereignisse in deutscher Sprache. *Trierer Psychologische Berichte*, 32(2), 1-40.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van Hunsel, F., Van Gastel, A., Delmeire, L., Biondi, M., Bosmans, E., Kenis, G. & Scharpe, S. (1998). Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 328-335.
- Malla, A. K., Bodnar, M., Joobar, R. & Lepage, M. (2011). Duration of untreated psychosis is associated with orbito-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 125(1), 13-20.
- Malla, A. K., Cortese L., Shaw, T. S., Ginsberg, B. (1990). Life events and relapse in schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 25, 221-224.
- Malla, A. K. & Norman, R. M. G. (1992). Relationship of life events and daily stressors to symptomatology in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 664-667.
- Malla, A. K. & Norman, R. M. G. (1999). Facing the Challenges of Intervening Early in Psychosis. *Annals RCPSC*, 32, 394-397.
- Malzacher, M., Merz, J. & Ebonether, D. (1981). Entscheidende Lebensereignisse im Vorfeld akuter schizophrener Episoden. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 230, 227-242.
- Marcelis, M., Cavalier, E., Gielen, J., Delespaul, P. & van Os, J (2004). Abnormal response to metabolic stress in schizophrenia: Marker of vulnerability or acquired sensitization? *Psychological Medicine*, 34, 1103-1111.
- Maric, N., Krabbendam, L., Vollebergh, W., de Graaf, R. & van Os, J. (2003). Sex differences in symptoms of psychosis in a non-selected, general population sample. *Schizophrenia Research*, 63, 89-95.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 62 (9), 975-985.
- Marshall, M. & Lockwood, A. (2004). Early intervention for psychosis. *Cochrane Database System Review*, 2, CD004718.
- Marshall, M. & Rathbone, J. (2011). Early intervention for psychosis. *Cochrane Database System Review*, 6, CD004718. DOI: 10.1002/14651858.CD004718.pub3.
- Mason, D. (1991) Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today*, 12, 57-60.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, 30, 576-607.
- Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., Ostroff, R. B. & Podd, L. (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 145-149.

- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I. & Croudace, T. (1996). The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (IsoS) coordinated by the World Health Organization. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 580-586.
- Maß, R., Krausz, M. & Gross, J. (1995). Basissymptome bei Schizophrenie und Alkoholismus. Eine methodenkritische Vergleichsstudie. *Der Nervenarzt*, *66*, 331-337.
- McCann, I. L. & Pearlman, L. A. (1990). *Psychological trauma and the adult survivor: Theory, therapy, and transformation*. New York, NY: Brunner/Mazel.
- McClung, C. A. & Nestler, E. J. (2003). Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nature Neuroscience*, *6*, 1208-1215.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, *338* (3), 171-179.
- McGlashan, T. H. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry*, *46*, 899-907.
- McGlashan, T. H. & Bardenstein, K. K. (1990). Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *16*(29), 319-329.
- McGlashan, T. H. & Johannessen, J. O. (1996). Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale. *Schizophrenia Bulletin*, *22*(2), 201-222.
- McGlashan, T. H., Miller, T. J., Woods, S. W., Hoffman, R. E. & Davidson, L. (2001). Instrument for the assessment of prodromal symptoms and states. *Behavioral Science*, *91*, 135-149.
- McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D. O., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S. W., Hawkins, K. A., Hoffman, R. E., Preda, A., Epstein, I., Addington, D., Lindborg, S., Trzaskoma, Q., Tohen, M. & Breier, A. (2006). Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 790-799.
- McGorry, P.D. & Edwards, J. (1997). *Early psychosis training pack*. Victoria Mill / Australia: Gardiner-Caldwell Communications.
- McGorry, P. D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S. M. & Jackson, H. J. (1996). EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 305-326.
- McGorry P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard & S., Jackson, H.. (2002). A randomized controlled trial of interventions during the prepsychotic phase of schizophrenia and related psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *59*(10), 921- 928.
- McGuffin, P., Farmer, A. E., Gottesman, I. I., Murray, R.M. & Reveley, A. M. (1984). Twin concordance for operationally defined schizophrenia. Confirmation of familiarity and heritability. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 541-545.
- McLean, P. (1976). Depression as a specific response to stress. In: I. G. Sarason & C. D. Spielberger (Eds.), *Stress and anxiety*, Vol. 3. (pp. 297-323). Washington, D. C.: Hemisphere.

- Mechanic, D. (1974). Discussion of research programs on relations between stressful life events and episodes of physical illness. In: B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (Eds.), *Stressful life events: Their nature and effects* (pp. 87-97). New York: Wiley.
- Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Gaser, C., Bottlender, R., Schmitt, G. J., McGuire, P., Decker, P., Burgermeister, B., Born, C., Reiser, M. & Möller, H. J. (2008). Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophrenia Research, 102*(1-3), 150-162.
- Meltzer, H. Y., Lee, M. A. & Jayathilake, K. (2001). The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 24*(3), 278-290.
- Miller, T. J., McGlashan, T. & Rosen, J. (2002). Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry, 159*, 863-865.
- Miller, T. J., McGlashan, T. M., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D. & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive validity, inter-rater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin, 29*, 703-715.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R. & Davidson, L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly, 70*, 273-287.
- Mittal, V. A., Dhruv, S., Tessner, K. D., Walder, D. J. & Walker, E. F. (2007). The relation among putative biorisk markers in schizotypal adolescents: minor physical anomalies, physical abnormalities, and salivary cortisol. *Biological Psychiatry, 61*(10), 1179-1186.
- Mizrahi, R., Addington, J., Rusjan, P. M., Suridjan, I., Ng A., Boileau, I., Pruessner, J. C., Remington, G., Houle, S., Wilson, A. A. (2012). Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biological Psychiatry, 71*, 561-567.
- Moldin, S. O. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1994). Measuring Liability to Schizophrenia: Progress Report 1994: Editors Introduction. *Schizophrenia Bulletin, 20*(1), 25-29.
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., Miorelli, A., Navari, S., Papadopoulos, A. S., Aitchison, K. J., Morgan, C., Murray, R. M., Dazzan, P. & Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: A pathway to smaller hippocampal volume. *Journal of Clinical Psychiatry, 72*, 1677-1684.
- Mondelli, V., Dazzan, P., Gabilondo, A., Tournikioti, K., Walshe, M., Marshall, N., Schulze, K. K., Murray, R. M., McDonald, C. & Pariante, C. M. (2008). Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology, 33*(7), 1004-1012.

- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Margues, T. R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K. J., Murray, R. M. & Pariante, C. M. (2010a). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 234-242.
- Mondelli, V., Pariante, C. M., Navari, S., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., Marques, T. R., Taylor, H., Papadopoulos, A. S., Aitchison, K. J., Murray, R. M. & Dazzan, P. (2010b). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 119, 75-78.
- Monroe, S. M. (1983). Major and minor life events as predictors of psychological distress: further issues and findings. *Journal of Behavioral Medicine*, 6(2), 189-205.
- Monteleone, P., Maj, M., Fusco, M., Kemali, D. & Reiter, R. J. (1992). Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug free paranoid schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 7, 77-84.
- Montgomery S. A. & Asberg, M. (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Morgan, C. & Fisher, H. (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (1), 3-10.
- Morphy, A. M., Fava, G. A., Carson, S. W., Perini, G. I., Molnar, G. & Jusko, W. J. (1985). The metyrapone test in schizophrenia patients and healthy subjects. *Neuropsychobiology*, 14, 35-38.
- Morrens, M., Krabbendam, L., Bak, M., Delespaul, P., Sabbe, B., Hulstijn, W., van Os, J. & Myin-Germeys, I. (2007). The relationship between cognitive dysfunction and stress-sensitivity in schizophrenia: A replication study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42(4), 284-287.
- Morrison, A. P., French, P. Walford, L., Lewis, S. W., Kilcommons, A., Green, J., Parker, S. & Bentall, R. P. (2004). Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 185, 291-297.
- Mueser, K. T., Rosenberg, S. D., Goodman, L. A. & Trumbetta, S. L. (2002). Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: an interactive model. *Schizophrenia Research*, 53, 123-143.
- Mueser, K. T., Salyers, M. P., Rosenberg, S. D., Goodma, L. A., Essock, S. M., Osher, F. C., Swartz, M. S. & Butterfield, M. I. (2004). Interpersonal trauma and posttraumatic stress disorder in patient with severe mental illness: demographics, clinical and health correlates. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 45-57.
- Mueser, K. T., Trumbetta, S. L., Rosenberg, S., Vidaver, R., Doodman, L. B., Osher, F. C., Auciello, P. & Foy, D. W. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66(3), 493-499.

- Munafò, M. R., Bowes, L., Clark, T. G. & Flint, J. (2005). Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Molecular Psychiatry*, *10*(8), 765-770.
- Munck, A., Guyre, P. M. & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews*, *5*, 25-44.
- Mundt, C. & Kasper, S. (1987). Zur Schizophreniespezifität von negativen und Basissymptomen. *Der Nervenarzt*, *58*, 489-495.
- Muntaner, C., Eaton, W. W., Miech, R. & O'Campo, P. (2004). Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiological Review*, *26*, 53-62.
- Murri, M. B., Pariante, C. M., Dazzan, P., Hepgul, N., Papadopoulos, A.S., Zunszain, P., Di Forti, M., Murray, R. M. & Mondelli, V. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(5), 629-644.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P. A. & van Os, J. (2003b). The experience sampling method in psychosis research. *Current Opinion in Psychiatry*, *16*(Suppl. 2), 33-38.
- Myin-Germeys, I., Delespaul, P. A. & van Os, J. (2005). Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychological Medicine*, *35*, 733-741.
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P. A & van Os, J. (2003a). Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychological Medicine*, *33*, 327-333.
- Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., Delespaul, P. A. & van Os, J. (2004). Sex differences in emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 805-809.
- Myin Germeys, I., Krabbendam, L., Jolles, J., Delespaul, P. A., & van Os, J. (2002). Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 443-449.
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J. .E., Stone, A. A. & Delespaul, P. A (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 1137-1144.
- Myin-Germeys, I. & van Os, J. (2007). Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, *27*, 409-424.
- Navarro, F., van Os, J., Jones, P. & Murray, R. (1996). Explaining sex differences in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research*, *21*, 161-170.
- Nerozzi, D., Magnani, A., Sforza, V., Scaramucci, E., Cerilli, M., Moretti, C., Antonozzi, I. & Frajese, G. (1990). Prolactin and growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone in acute schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *23*, 15-17.
- Neumann, N.-U. & Schulte, R. (1989). *Montgomery and Asberg Depression-Rating-Scala zur psychometrischen Beurteilung depressiver Syndrome. Deutsche Fassung*. Erlangen: Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft.

- Newcomer, J. W., Faustman, W. O., Whiteford, H. A., Moses, Jr., J. A. & Csernansky, J. G. (1991). Symptomatology and cognitive impairment associate independently with post-Dexamethasone cortisol concentration in unmedicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 29 (9), 855-864.
- Nickel, T., Sonntag, A., Schill, J., Zobel, A. W., Ackl, N., Brunbauer, A., Murck, H., Ising, M., Yassouridis, A., Steiger, A., Zihl, J., & Holsboer, F. (2003). Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(2), 155-168.
- Norman, R. M. & Malla, A. K. (1991). Subjective stress in schizophrenic patients. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 26, 212-216.
- Norman, R. M. & Malla, A. K. (1993). Stressful life events and schizophrenia: I. A review of the research. *British Journal of Psychiatry*, 162, 161-166.
- Norman, R. M. G., & Malla, A. K. (1994). A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 29, 244-249.
- Norman, R. M., Malla, A. K., Manchanda, R. & Townsend, L. (2005). Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(1), 30-39.
- Nuechterlein, K. H. (1987). Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In: H. Häfner, W. F. Gattaz & W. Janzarik (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia* (pp. 297-316). Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer.
- Nuechterlein, K. H. & Dawson, M. (1984). A heuristic vulnerability / stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10(2), 300-312.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M. J., Snyder, K. S., Yee, C. M. & Mintz, J. (1992). Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: Longitudinal Studies of Vulnerability and Stress. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3), 387-425.
- o. V. (1982). Fernsehen total. Die Bundesrepublik wird verkabelt. *Der Spiegel*, 43., 292.
- O'Brien, M. P., Zinberg, J. L., Ho, L., Rudd, A., Kopelowicz, A., Daley, M., Bearden, C. E. & Cannon, T. D. (2009). Family problem solving interactions and 6-month symptomatic and functional outcomes in youth at ultra-high risk for psychosis and with recent onset psychotic symptoms: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 107,198-205.
- Ochoa, S., Usall, J.,Cobo, J., Labad, X. & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first episode psychosis: a comprehensive literatur review. *Schizophrenia Research and Treatment*, published online, DOI: 10.1155/2012/916198.
- Ockenfels, M. (1995). *Der Einfluss von chronischem Stress auf die Cortisolkonzentration im Speichel: Gesamtkonzentration, Tagesprofil und Cortisolreaktivität auf alltägliche Stressoren*. Münster, New York: Waxmann.
- Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G. K. Kirschbaum, C. & Fuchs, E. (2000). Effect of chronic psychosocial stress and long term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 357-363.

- Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H., Terao, T., Suzuki, T., Mita, T. & Abe, K. (1998). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neuroscience Letters*, *243(1-3)*, 109-112.
- O'Keefe, M. K. & Baum, A. (1990). Conceptual and methodological issues in the study of chronic stress. *Stress Medicine*, *6*, 105-115.
- Olin, S. C. & Mednick, S. A. (1996). Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophrenia Bulletin*, *22(2)*, 223-240.
- Olsen, K. A. & Rosenbaum, B. (2006) Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*, 247-272.
- Oswald, L. M., Wong, D. F., McCaul, M., Zhou, Y., Kuwabara, H., Choi, L., Brasic, J. & Wand, G. S. (2005). Relationships among ventral striatal dopamine release, cortisol secretion, and subjective response to Amphetamine. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 821-832.
- Pani, L., Porcella, A. & Gessa, G. L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular Psychiatry*, *5* (1), 14-21.
- Pacchioni, A. M., Gioino, G., Assis, A. & Cancela, L. M. (2002). A single exposure to restraint stress induces behavioral and neurochemical sensitization to stimulating effects of amphetamine: involvement of NMDA receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *965*, 233-246.
- Pallanti, S., Quercioli, L., & Pazzagli, A. (1997). Relapse in young paranoid schizophrenic patients: A prospective study of stressful life events, P300 measures and coping. *American Journal of Psychiatry*, *154*, 792-798.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S.J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, *361* (9354), 281-288.
- Park, T. W., Yoon, K. S., Kim, J. H., Park, W. Y., Hirvonen, A. & Kang, D. (2002). Functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and susceptibility to schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, *12(4)*, 299-303.
- Parnas, J. (1999). From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *395*, 20-29
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K. & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *162(10)*, 1785-1804.
- Perlman, W. R., Webster, M. J., Kleinman, J. E. & Weickert, C. S. (2004). Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biological Psychiatry*, *56*, 844-852.
- Perrin, M. C., Brown, A. S. & Malaspina, D. (2007). Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 1270-1273.

- Phassouliotis, C., Garner, B. A., Phillips, L. J., Bendall, S., Yun, Y., Markulev, C., Kerr, M. & McGorry, P. D. (2013). Enhanced cortisol suppression following administration of low-dose dexamethasone in first-episode psychosis patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(4), 363-370.
- Phillips, L. J., Edwards, McMurray, N. & Francey, S. (2012). Comparison of experiences of stress and coping between young people at risk of psychosis and a non-clinical cohort. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *40*(1), 69-88.
- Phillips, L. J., Francey, S. M., Edwards, J. & McMurray, N. (2007). Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review*, *27*, 307-317.
- Phillips, L. J., Velakoulis, D., Pantelis, C., Wood, S., Yuen, H. P., Yung, A. R., Desmond, P., Brewer, W. & McGorry, P. D. (2002). Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, *58*(2-3), 145-158.
- Phillips, L. J., Yung, A. R. & McGorry, P. D. (2000). Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation clinic intake criteria. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *34*(Suppl.), 164-169.
- Picker, H. R. (2007). *Früherkennung der Schizophrenie: Psychometrische Evaluation des Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Dissertation an der Philosophischen Fakultät der Universität zu Köln.
- Pickworth, W. B., Baumann, M. H., Fant, R. V., Rothman, R. B. & Henningfield, J. E. (1996). Endocrine responses during acute nicotine withdrawal. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *55*, 433-437.
- Pitman, R. K. & Orr, S. P. (1990). Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *27*, 245-247.
- Pitts, A. F., Samuelson, S. D., Meller, W. H., Bissette, G., Nemeroff, C. B. & Kathol, R. G. (1995). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biological Psychiatry*, *38*, 330-335.
- Plocka, M., Matkowski, K., Lehmann, W., Kanarkowski, R. & Rybakowski, J. (1992). Dexamethasone suppression test in endogenous depression and schizophrenia in male and female patients. *Psychiatria Polska*, *26*, 373-380.
- Powell, D. J. & Schlotz, W. (2012). Daily life stress and the cortisol awakening response: testing the anticipation hypothesis. *PloS One*, *7*(12), e52067.
- Pruessner, M., Bécharde-Evans, L., Bokestyn, L., Iyer, S. N., Pruessner, J. C. & Malla, A. K. (2013). Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *146*, 79-86.
- Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J. & Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *Journal of Neuroscience*, *24*, 2825-2831.

- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A. & Lupien, S. J. (2010). Stress regulation in the central nervous system: Evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations. *Psychoneuroendocrinology*, *35*, 179-191.
- Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H. & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, perceived stress, and cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 197-204.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1995). Waking up – first stressor of the day? Free Cortisol levels double within Minutes after awakening. *Journal of Psychophysiology*, *9*, 365.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmidt, G. & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration and versus time-depend change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 916-931.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F. & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, *61*(26), 2539-2549.
- Puddey, I. B., Vandongen, R., Beilin, L. J. & English, D. (1984). Haemodynamic and neuroendocrine consequences of stopping smoking – a controlled study. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *11*, 423-426.
- Pukrop, R. (2003). Modulares System zur Lebensqualität. In: J. Schumacher, A. Klaiberg & E. Brähler (Hrsg.), *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden* (S. 227-232). Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe.
- Rabkin, J. G. & Struening, E. L. (1976). Life events, stress, and illness. *Science*, *194*, 1013-1020.
- Ramsay, H., Kelleher, I., Flannery, P., Clarke, M. C., Lynch, F., Harley, M., Connor, D., Fitzpatrick, C., Morris, D. W. & Cannon, M. (2013). Relationship between the COMT-Val158Met and BDNF-Val66Met Polymorphisms, Childhood Trauma and Psychotic Experiences in an Adolescent General Population Sample. *PLoS One*, *8*(11), 1-10.
- Rao, M. L., Strelbel, B., Halaris, A., Gross, G., Braunig, P., Huber, G. & Marler, M. (1995). Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *57*, 21-39.
- Rea, M. S., Figueiro, M. G., Sharkey, K. M. & Craskadon, M. A. (2012). Relationship of morning cortisol to circadian phase and rising Time in young adults with delayed sleep times. *International Journal of Endocrinology*, published online, DOI: 10.1155/2012/749460.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P. & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(5), 330-350.
- Reisine, T. (1989). *Molecular mechanisms controlling ACTH release*. In H. Weiner, D. H. Hellhammer, I. Florin, R. C. Murison (Hrg.). *Neuronal Control of Bodily Function: Basic and Clinical Aspects*. Frontiers of Stress Research (S. 240-249). Toronto: Huber.

- Rensing, L., Koch, M., Rippe, B. & Rippe, V. (2006). *Der Mensch im Stress. Psyche, Körper, Moleküle*. München, Elsevier.
- Resnick, S. G., Bond, G. R. & Mueser, K. T. (2003). Trauma and posttraumatic stress disorder in people with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 112*(3), 415-423.
- Rettenbach, R. (2007). *Die Psychotherapie-Prüfung*. Stuttgart: Schattauer.
- Ricca, V., Galassi, F., La Malfam, G., Mannucci, E., Barciulli, E. & Carbras, P. L. (1997). Assessment of basic symptoms in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychopathology, 30*, 53-58.
- Riecher-Rössler, A. (1999). Die beginnende Schizophrenie als "Knick in der Lebenslinie". In: H. Schneider (Hrsg.), *Lieben und Arbeiten - Der junge Erwachsene und der Ernst des Lebens. Schriftenreihe des Psychotherapie-Seminars Freudenstadt*. Heidelberg: Mattes Verlag.
- Riecher-Rössler, A., Häfner, H., Dütsch-Strobel, A., Oster, M., Stumbaum, M., van Gück-Bailer, M. & Löffler, W. (1994). Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biological Psychiatry, 36*, 492-495.
- Risch, S. C., Lewine, R.J., Kalin, N.H., Jewart, R. D., Risby, E. D., Caudle, J. M., Stipetic, M., Turner, J., Eccard, M. B. & Pollard, W. E. (1992). Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 6*, 95-100.
- Rose, R. M., Jenkins, C. D., Hurst, M., Kreger, B. E., Barrett J. & Hall, R. P. (1982). Endocrine activity in air traffic controllers at work. III. Relationship to physical and psychiatric morbidity. *Psychoneuroendocrinology, 7*, 125-134.
- Rosenthal, D. (1970). *Genetic theory and abnormal behavior*. McGraw-Hill: New York.
- Rösler, M., Bellaire, W., Hengesch, G., Kiesling-Muck, H. & Carls, W. (1985). Die uncharakteristischen Basissymptome des Frankfurter Beschwerdefragebogens und ihre Beziehung zu psychopathologischen Syndromen. *Der Nervenarzt, 56*(5), 259-264.
- Ross, C. A., Anderson, G. & Clark, P. (1994). Childhood abuse and the positive symptoms of schizophrenia. *Hospital and Community Psychiatry, 45*, 489-491.
- Roy, A., Pickar, D., Doran, A., Wolkowitz, O., Gallucci, W., Chrousos, G. & Gold, E. (1986). The corticotropin-releasing hormone stimulation test in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 143*, 1393-1397.
- Roy, M. A., Maziade, M., Labbe, A. & Merette, C. (2001). Male gender is associated with deficit schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 47*, 141-147.
- Rudnick, A. & Martins, J. (2009). Coping and schizophrenia: A reanalysis. *Archives of Psychiatric Nursing, 23*, 11-15.
- Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kühn, K. U., Wagner, M., Schultze-Lutter, F., Janssen, B., Gabel, W., Möller, H. J., Maier, W. & Klosterkötter, J. for the LIPS study group (2007). Acute symptomatic treatment effects in persons putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *British Journal of Psychiatry, 51*, s88-95.

- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F. & Klosterkötter, J. (2003). Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *36*(Suppl. 3), 162-167.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., Reventlow, H., Graf von und Klosterkötter (2010). Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk. Results From the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Archives of General Psychiatry*, *67*(3), 241-251.
- Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R. & Thakore, J. H. (2004). Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 1065-1070.
- Sachar, E. J., Kanter, S. S., Buie, D., Engle, R. & Mehlman, R. (1970). Psychoendocrinology of ego disorientation. *American Journal of Psychiatry*, *126*, 1067-1078.
- Sanders, A. R., Rusu, I., Duan, J., Vander Molen, J. E., Hou, C., Schwab, S. G., Wildenauer, D. B., Martinez, M. & Gejman, P. V. (2005). Haplotypic association spanning the 22q11.21 genes COMT and ARVCF with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *10*(4), 353-365.
- Santos-Ruiz, A., Garcia-Rios, M. C., Fernandez-Sanchez, J. C., Perez-Garcia, M., Muñoz-García, M. A. & Peralta-Ramirez, M. I. (2012). Can decision-making skills affect responses to psychological stress in healthy women? *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 1912-1921.
- Sapolsky, R. M (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiology of Disease*, *7*, 540-542.
- Sapolsky, R. M. (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochemical Research*, *28*(11), 1735-1742.
- Saraceno, B., Levav, I. & Krohn, R. (2005). The public mental health significance of research on socio-economic factors in schizophrenia and major depression. *World Psychiatry*, *4*(3), 181-185.
- Sarason, I. G., Johnson, J. H. & Siegel, J. M. (1978). Assessing the impact of life changes: Development of the Life Experiences Survey. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *46*, 932-946.
- Saß, H., Wittchen, H. U. & Zaudig, M. (1998). Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen – DSM-IV (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Sautter, F. J., Braily, K., Uddo, M. M., Hamilton, M. F., Beard, M. G. & Borges, A. H. (1999). PTSD and comorbid psychotic disorder: comparisons with veterans diagnosed with PTSD or psychotic disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *12*(1), 73-88.
- Sawchenko, P. E. (1989). Neuropeptides, the paraventricular nucleus and the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic function. In: Y. Tache, J. E. Morley, & M. R. Brown (Eds.), *Neuropeptides and stress* (pp. 73-91). New York: Springer.
- Schatzberg, A. F., Rothschild, A. J., Langlais, P. J., Bird, E. D. & Cole, J. O. (1985). A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *Journal of Psychiatric Research*, *19*, 57-64.

- Schäfer, I. & Fisher, H. L. (2011). Childhood trauma and psychosis. What is the evidence? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13, 360-365.
- Schäfer, I., Harfst, T., Aderhold, V., Briken, P., Lehmann, M., Moritz, S., Read, J. & Naber, D. (2006). Childhood trauma and dissociation in female patients with schizophrenia spectrum disorders: an exploratory study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(2), 135-138.
- Schlotz, W., Kumsta, R., Layes, I., Entringer, S., Jones, A. & Wüst, S. (2008). Covariance between psychological and endocrine responses to pharmacological challenge and psychosocial stress: a question of timing. *Psychosomatic Medicine*, 70, 787-796.
- Schneider, K. (1939). *Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose*. Leipzig: Thieme.
- Schnyder, U. W. (1960). *Neurodermitis, Asthma Rhinitis*. Basel: Karger.
- Schooler, N., Hogarty, G. E. & Weissman, M. M. (1979). Social Adjustment Scale (II). In: W. A. Hargreaves, C.C. Atkinson & J. E. Sorenson (Eds.), *Resource Materials for Community Mental Health Program Evaluation*. Washington, D.C, DHEW No. 79, 328.
- Schreurs, P. J. G., Tellegen, B., Van de Willige, G. (1984) Gezondheid, stress en coping: de ontwikkeling van de Utrechtse Coping Lijst. *Tijdschrift voor de Psychologie*, 12,101-117.
- Schüle, C., Baghai, T., Zwanzger, P., Ella, R., Eser, D., Padberg, F., Moller, H. J., & Rupprecht, R. (2003). Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. *Psychopharmacology (Berl)*, 166(3), 271-275.
- Schultz, S. K., Miller, D. D., Oliver, S. E., Arndt, S., Flaum, M. & Andreasen, N. C. (1997). The life course of schizophrenia: Age and symptom dimensions. *Schizophrenia Research*, 23, 15-23.
- Schultze-Lutter, F. (2001). *Früherkennung der Schizophrenie anhand subjektiver Beschwerdeschilderungen: ein methodenkritischer Vergleich der Vorhersageleistung nonparametrischer statistischer und alternativer Verfahren zur Generierung von Vorhersagemodellen*. Dissertation an der Philosophischen Fakultät der Universität zu Köln.
- Schultze-Lutter, F. (2004). Prediction of psychosis is necessary and possible. In: C. McDonald, K. Schultz, R. Murray & P. Wright (Eds.), *Schizophrenia: Challenging the Orthodox* (pp. 81-90). London, New York: Taylor & Francis.
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. (2007a). *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Rom: Giovanni Fioriti Editore.
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Picker, H., Steinmeyer, E. & Ruhrmann, S. (2007b). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry*, 4(1),11-22.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W. & Klosterkötter, J. (2010). Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: Symptom development in the initial prodromal state. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 182-191.

- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. (2006). Can schizophrenia be predicted phenomenologically? In: J. O. Johannessen, B. Martindale & J. Cullberg (Eds.), *Evolving Psychosis. Different stages, Different Treatments* (pp. 104-123). London, New York: Routledge.
- Schultze-Lutter, F., Wieneke, A., Picker, H., Rolff, Y., Steinmeyer, E. M., Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. (2004). The schizophrenia prediction instrument, adult version (SPI-A). *Schizophrenia Research*, 70(Suppl.), 76-77.
- Schulz, P. & Knabe, R. (1994). Biological uniqueness and the definition of normality. Part 2 – The endocrine 'fingerprint' of healthy adults. *Medical Hypotheses*, 42, 63-68.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M. & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic / dopamine receptors. *Nature*, 261, 717-719.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138, 32.
- Selye, H. (1953). *Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom*. Stuttgart: Thieme.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist*, 61, 692-699.
- Selye, H. (1974). *Stress without distress*. Philadelphia, PA: J. B. Lippincott Co.
- Selye, H. (1977). *Stress*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt.
- Selye, H. (1983). The stress concept: past, present and future. In: C. L. Cooper (Ed.), *Stress research* (pp. 1-20). New York: McGraw Hill.
- Sherrer, M. V. (2011). The role of cognitive appraisal in adaption to traumatic stress in adults with serious mental illness: a critical review. *Trauma, Violence and Abuse*, 12, 151-167.
- Shevlin, M., Dorahy, M. J. & Adamson, G. (2007). Trauma and Psychosis: An analysis of the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, 164, 166-169.
- Shrivastava, A., McGorry, P. D., Tsuang, M., Woods, S. W., Cornblatt, B. A., Corcoran, C. & Carpenter, W. (2011). "Attenuated psychotic symptoms syndrome" as a risk syndrome of psychosis, diagnosis in DSM-V: The debate. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(1), 57-65.
- Shtasel, D. L., Gur, R. E., Gallacher, F., Heimberg, C. & Gur, R. C. (1992). Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 7, 225-231.
- Sinclair, D., Webster, M. J., Wong, J. & Weickert, C. S. (2011). Dynamic molecular and anatomical changes in the glucocorticoid receptor in human cortical development. *Molecular Psychiatry*, 16, 504-515.
- Sora, I., Nishimon, K. & Otsuki, S. (1986). Dexamethasone suppression test and noradrenergic function in affective and schizophrenic disorders. *Biological Psychiatry*, 21, 621-631.
- Spauwen, J., Krabbendam, L., Rieb, R., Wittchen, H. U. & van Os, J. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry*, 188, 527-533.

- Späth-Schwalbe, E., Scholler, T., Kern, W., Fehm, H. L. & Born, J. (1992). Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *75*, 1431-1435.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Spitzer, R. L., Endicott, J. & Gibbon, M. (1979). Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia. The development of criteria. *Archives of General Psychiatry*, *36*(1), 17-24.
- Staner, L., Linkowski, P. & Mendlewicz, J. (1994). Biological markers as classifiers for depression: a multivariate study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *18*, 899-914.
- Steen, N. E., Tesli, M., Kähler, A. K., Methlie, P., Hope, S., Barrett, E. A., Larsson, S., Mork, E., Løvås, K., Røssberg, J. I., Agartz, I., Melle, I., Djurovic, S., Lorentzen, S., Berg, J. P. & Andreassen, O. A. (2010). SRD5A2 is associated with increased cortisol metabolism in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(8), 1500-1506.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R., M. & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 510-518.
- Steiger, H., Gauvin, L., Israel, M., Ng Ying Kin, N. M. K., Paris, J. & Young, S. M. (2001). Association of serotonin and cortisol indices with childhood abuse in bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 837-844.
- Stephoe, A., Kunz-Ebrecht, S., Owen, N., Feldman, P. J., Willemsen, G., Kirschbaum, C. & Marmot, M. (2003). Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 461-470.
- Stetler, C. & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, *73*, 114-126.
- Stevens, J. R. (2002). Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 713-719.
- Strous, R. D., Ratner, Y., Gibel, A., Ponizovsky, A. & Ritsner, M. (2005). Longitudinal assessment of coping abilities at exacerbation and stabilization in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *46*, 167-175.
- Tandon, R., Mazzara, C., De Quardo, J., Craig, K. A., Meador-Woodruff, J. H., Goldman, R. & Greden, J. F. (1991). Dexamethasone suppression test in schizophrenia: relationship to symptomatology, ventricular enlargement, and outcome. *Biological Psychiatry*, *29*(10), 953-964.
- Taylor, J. L. & Kinderman, P. (2002). An analogue study of attributional complexity, theory of mind deficits and paranoia. *British Journal of Psychiatry*, *93*, 137-140.

- Taylor, S. B., Taylor, A. R., Markham, J. A., Geurts, A. M., Kanaskie, B. Z. & Koenig, J. I. (2011). Disruption of the neuregulin 1 gene in the rat alters HPA axis activity and behavioral responses to environmental stimuli. *Physiology and Behavior*, *104*(2), 205-214.
- Terr, L. C. (1991). Childhood traumas: an outline and overview. *American Journal of Psychiatry*, *148*, 10-16.
- Tessner, K. D., Walker, E. F., Dhruv, S. H., Hochman, K. & Hamann, S. (2007). The relation of cortisol levels with hippocampus volumes under baseline and challenge conditions. *Brain Research*, *1179*, 70-78.
- Teusch, L. (1984). Ein kritischer Beitrag zur Diagnostik der sog. Basisstörungen mit dem Frankfurter Beschwerdefragebogen (FBF). In: A. Hopf & A. Beckmann (Hrsg.), *Forschungen zur biologischen Psychiatrie* (S. 309-315). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Teusch, L. (1985). Substratnahe Basisstörungen oder nosologisch vieldeutige subjektive kognitive Störbarkeit? *Der Nervenarzt*, *56*, 265-269.
- Thompson, A., Nelson, B., McNab, C., Simmons, M., Leicester, S., McGorry, P. D., Bechdolf, A. & Yung, A., R. (2010). Psychotic symptoms with sexual content in the “ultra high risk” for psychosis population: Frequency and association with sexual trauma, *Psychiatry Research*, *177*, 84-91.
- Thompson, A., Yung, A., Simmons, M., Leicester, S., Francey, S., McNab, C., Krstev, H., Siddis, A., McGorry, P. D. & Bechdolf, A. (2008). Trauma in the ultra high risk (prodromal) population. *Schizophrenia Research*, *102*(Suppl. 2), 156.
- Thompson, J. L., Kelly, M., Kimhy, D., Harkavy-Friedman, J. M., Khan, S., Messinger, J. W., Schobel, S., Goetz, R., Malaspina, D. & Corcoran, C. (2009). Childhood trauma and prodromal symptoms among individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *108*, 176–181.
- Thompson, K. N., Berger, G., Phillips, L. J., Komesaroff, P., Purcell, R. & McGorry, P. D. (2007a). HPA axis functioning associated with transition to psychosis: Combined DEX/CRH test. *Journal of Psychiatric Research*, *41*, 446-450.
- Thompson, K. N., Phillips, L. J., Komesaroff, H. P., Yuen, H. P., Wood, S. J., Pantelis, C., Velakoulis, D., Yung, A. R. & McGorry, P. D. (2007b). Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, *41*, 561-569.
- Thorn, L., Hucklebridge, F., Esgate, A., Evans, P. & Clow, A. (2004). The effect of dawn simulation on the Cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(7), 925-930.
- Tienari, P., Wynne, L., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., Naarala, M., Nieminen, P. & Wahlberg, K. E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder: long-term follow-up study of Finnish adoptees. *British Journal of Psychiatry*, *184*, 216-222.

- Tiet, Q. Q., Rosen, C., Cavella, S., Moos, R. H., Finney, J. W. & Yesavage, J. (2006). Coping, Symptoms, and functioning outcomes of patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress, 19*(6), 799-811.
- Tietjen, G. E., Brandes, J. L., Peterlin, B. L., Eloff, A., Dafer, R. M. Stein, M. R. Drexler, E., Martin, V. T., Hutchinson, S., Aurora, S. K., Recober, A., Herial, N. A., Utley, C., White, L. & Khuder, S. A. (2010). Childhood Maltreatment and Migraine (Part I). Prevalence and Adult Revictimization: A Multicenter Headache Clinic Survey. *Headache, 50*, 20-31.
- Traue, H. C., Hrabal, V. & Kosarz, P. (2000). Alltagsbelastungsfragebogen (ABF): Zur inneren Konsistenz, Validierung und Stressdiagnostik mit dem deutschsprachigen Daily Stress Inventory. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin, 21* (1), 15-38.
- Tull, E.S., Sheu, Y. T., Butler, C. & Cornelious, K. (2005). Relationship between perceived stress, coping behavior and cortisol secretion in women with high and low levels of internal racism. *Journal of the National medical Association, 97*(2), 206-212.
- Vaitl, D. (1980). Leistungsminderung durch Stress. In: A. W. von Eiff (Hrsg.), *Stress, Phänomenologie, Diagnose und Therapie in den verschiedenen Lebensabschnitten* (S. 44-58). Stuttgart/New York: Thieme.
- Valenti, O. & Grace, A. A. (2008). *Acute and repeated stress induce a pronounced and sustained activation of VTA DA neuron population activity. Program no 47911, 2008 Neuroscience Meeting Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Van Cauter, E. (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: A minireview. *Hormone Research, 34*, 45-53.
- Van Craenenbroeck, K., De Bosscher, K., Van den Berghe, W., Vanhoenacker, P. & Haegeman, G. (2005). Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology, 245*, 10-22.
- Van Dael, F., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Data gathering: Biased in psychosis? *Schizophrenia Bulletin, 32*, 341-351.
- Van den Bos, R., Harteveld, M. & Stoop, H. (2009). Stress and decision-making in humans: Performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology, 34*, 1449-1458.
- Van den Bosch, R. J. & Rombouts, R. P. (1997). Coping and cognition in schizophrenia and depression. *Comprehensive Psychiatry, 38*, 341-344.
- Van den Bosch, R. J., Van Asma, M. J. O., Rombouts, R. & Louwerens, J. W. (1992) Coping style and cognitive dysfunction in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry, 161*(Suppl. 18), 123-128.
- Van Eck, M. M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H. & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol response to a laboratory speech task and their relationship to response to stressful daily life events. *Biological Psychology, 43*, 69-84.
- Van Harrison, R. (1978). Person-environment fit and job stress. In: C. L. Cooper & R. Payne (Eds.), *Stress at work* (pp. 175-203). New York: John Wiley & Son.

- Van Os, J., Fahy, T. A., Bebbington, P., Jones, P., Wilkins, S., Sham, P., Russell, A., Gilvarry, K., Lewis, S., Toone, B. & Murray, R. (1994). The influence of life events on the subsequent course of psychotic illness: A prospective follow-up of the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Psychological Medicine*, *24*, 503-513.
- Van Os, J., Fahy, T. A., Jones, P., Harvey, I., Sham, P., Lewis, S., Bebbington, P., Toone, B., Williams, M., Murray, R. (1996). Psychopathological syndromes in the functional psychosis: association with course and outcome. *Psychological Medicine*, *26* (1), 161-176.
- Van Os, J. & Verdoux, H. (2003). Diagnosis and classification of schizophrenia: Categories versus dimensions, distributions versus disease. In: R. M. Murray, P. B. Jones, E. Susser, J. van Os, & M. Cannon (Eds.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 364-410). Cambridge: Cambridge University Press.
- Van Santen, A., Vreeburg, S. A., Van der Does, A. J. W., Spinhoven, P., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. J. H. (2011). Psychological traits and the cortisol awakening response: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, *36*, 240-248.
- Van Winkel, R., Henquet, C., Rosa, A., Papiol, S., Fananás, L., De Hert, M. Peuskens, J. & Myin-Germeys, I. (2008a). Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *147B*, 10-17.
- Van Winkel, R., Stefanis, N. C. & Myin-Germeys, I. (2008b). Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1095-1105.
- Vasankari, T. J., Kujala, U. M., Heinonen, O. J. & Huhtaniemi, I. T. (1993). Effects of endurance training on hormonal responses to prolonged physical exercise in males. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, *129*, 109-113.
- Vaughn, C. E. & Leff, J. P. (1976). The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *The British Journal of Psychiatry*, *129*, 125-137.
- Vaughn, C. E., Snyder, K. S., Jones, S., Freeman, W. B. & Falloon, I. R. (1984). Family factors in schizophrenic relapse. Replication in California of British research on expressed emotion. *Archives of General Psychiatry*, *41* (12), 1169-1177.
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Wong, M. T., McGorry, P. D., Yung, A., Phillips, L., Smith, D., Brewer, W., Profitt, T., Desmond, P. & Pantelis, C. (2006). Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of General Psychiatry*, *63*(2), 139-149.
- Ventura, J., Nuechterlein, K. H., Lukoff, D., & Hardesty, J. P. (1989). A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *Journal of Abnormal Psychology*, *98*, 407-411.
- Verdoux, H., Maurice-Tison, S., Gay, B., van Os, J., Salamon, R. & Bourgois, M. L. (1998). A survey of delusional ideation in primary-care patients. *Psychological Medicine*, *28*, 127-134.

- Villares, J. (2007). Chronic use of marijuana decreases cannabinoid receptor binding and mRNA expression in the human brain. *Neuroscience*, *145*, 323-334.
- Vreeburg, S. A., Kruijtzter, B. P., van Pelt, J., van Dyck, R., DeRijk, R. H., Hoogendijk, W. J. G., Smit, J. H., Zitman, F. G. & Penninx, B. W. J. H. (2009). Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 1109-1120.
- Walder, D. J., Walker, E. F. & Lewine, R. J. (2000). Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *48* (12), 1121-1132.
- Walker, B. R., Best, R., Noon, J. P., Watt, G. C. M. & Webb, D. J. (1997) Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*, 4015-4019.
- Walker, E. F., Brennan, P. A., Esterberg, M., Brasfield, J., Pearce, B. & Compton, M. T. (2010). Longitudinal changes in cortisol secretion and conversion to psychosis in at risk youth. *Journal of Abnormal Psychology*, *119*(2), 401-408.
- Walker, E. F. & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological review*, *104* (4), 667- 685.
- Walker, E. F., McMillan, A. & Mittal, V. (2007). Neurohormones, neurodevelopment and the prodrome of psychosis in adolescence. In: D. Romer & E. Walker (Eds.), *Adolescent Psychopathology and the Developing Brain: Integrating Brain and Prevention Science* (pp. 264–83). New York: Oxford University Press.
- Walker, E. F., Mittal, V. & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *4*, 189-216.
- Walker, E. F., Neumann, C., Baum, K. M., Davis, D., Diforio, D. & Bergman, A. (1996). Developmental pathways to schizophrenia: Moderating effects of stress. *Development and Psychopathology*, *8*, 647-665.
- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. C., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Mathalon, D. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Cannon, T. D., McGlashan, T. H. & Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: Initial findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, *74*(6), 410-17.
- Walker, E. F., Walder, D. J. & Reynolds, F. (2001). Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Development and Psychopathology*, *13*, 721-732.
- Walker, E. F. & Walder, D. J. (2003). Neurohormonal aspects of the development of psychotic disorders. In: D. Cicchetti & E. Walker (Hrsg), *Neurodevelopmental mechanisms in Psychopathology* (pp. 526-544). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Wand, G. S., Oswald, L. M., McCaul, M. E., Wong, D. F., Johnson, E., Zhou, Y., Kuwabara, H. & Kumar, A. (2007). Association of amphetamine-induced striatal dopamine dopamine release and cortisol response to psychological stress. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 2310-2320.

- Webster, M. J., Knable, M. B., O'Grady, J., Orthmann, J. & Weickert, C. S. (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 7, 985-994, 924.
- Wegener, S., Redoblado-Hodge, M. A., Lucas, S., Fitzgerald, D., Harris, A. & Brennan, J. (2005). Relative contributions of psychiatric symptoms and neuropsychological functioning to quality of life in first-episode psychosis. *Australien and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(6), 487-492.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, 907-913.
- Weiner, H. & Mayer, E. (1990). Der Organismus in Gesundheit und Krankheit. Auf dem Weg zu einem integrierten biomedizinischen Modell: Folgerungen für die Theorie der psychosomatischen Medizin. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 40, 81-101.
- Weinstein, D. D., Donald, D., Schiffman, J., Walker, E. & Bonsall, R. (1999). Minor physical anomalies, dermatoglyphic abnormalities and cortisol secretion in adolescents with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 617-623.
- Weiser, M., Werbeloff, N., Vishna, T., Yoffe, R., Lubin, G., Shmushkevitch, M. & Davidson, M. (2008). Elaboration on immigration and risk for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 38(8), 1113-1119.
- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F. & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 14-22.
- Weltgesundheitsorganisation, WHO (1973). *Report of the International Pilot Study of Schizophrenia*. Geneva: World Health Organization.
- Weltgesundheitsorganisation, WHO (2004). *Prevention of Mental Disorders. Effective interventions and policy options*. Genf: World Health Organization.
- Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackwood, D. H. R., Bennie, J., Dick, H., Blackburn, I. M. & Fink, G. (1989). Disturbed endocrine function in the psychoses: I: Disordered homeostasis of disease process? *British Journal of Psychiatry*, 155, 455-461.
- Wiedl, K. H. (1992). Assessment of coping with schizophrenia. Stressors, appraisal and coping behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 18(Suppl.), 114-122.
- Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J. & Giel, R. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15 year follow up of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 75-85.
- Wik, G. (1995). Effects of neuroleptic treatment on cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl glycol levels in blood. *Journal of Endocrinology*, 144, 425-429.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W. & Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 358-366.

- Williams, E., Magid, K. & Steptoe, A. (2005a). The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 139-148.
- Williams, H. J., Glaser, B., Williams, N. M., Norton, N., Zammit, S., MacGregor, S., Kirov, G. K., Owen, M. J. & O'Donovan, M. C. (2005b). No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1736-1738.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Witthaus, H., Brüne, M., Kaufmann, C., Bohner, G., Özgürdal, S., Gudlowski, Y., Heinz, A., Klingebiel, R. & Juckel, G. (2008): White matter abnormalities in subjects at ultra-high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *102*, 141-149.
- Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Breier, A., Cohen, M. R. & Pickar, D. (1986). Endogenous opioid regulation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *21*, 366-373.
- Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Breier, A., Roy, A. & Pickar, D. (1989). Specificity of plasma HVA response to dexamethasone in psychotic depression. *Psychiatry Research*, *29*, 177-186.
- Wonodi, I., Stine, O. C., Mitchell, B. D., Buchanan, R. W. & Thaker, G. K. (2003). Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B*, *120B*(1), 47-50.
- Wood, S. J., Kennedy, D., Phillips, L. J., Seal, M. L., Yucel, M., Nelson, B., Yung, A. R., Jackson, G., McGorry, P. D., Velakoulis, D. & Pantelis, C. (2010). Hippocampal pathology in individuals at ultra high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage*, *52*(1), 62-68.
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F. & McGlashan, T. H. (2009). Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(5), 894-908.
- Wright, C. E. & Steptoe, A. (2005). Subjective socioeconomic position, gender and cortisol responses to waking in an elderly population. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 582-590.
- Wright, I. C., Rave-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murry, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 16-25.
- Wulff, H. (2007). *Childhood Trauma Questionnaire. Entwicklung einer deutschsprachigen Version und Überprüfung bei psychiatrisch - psychotherapeutisch behandelten Patienten*. Dissertation an Universität zu Lübeck.

- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N. & Kirschbaum, C. (2000a). The cortisol awakening response – normal values and confounds. *Noise and Health*, 7, 77-85.
- Wüst, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N. & Kirschbaum, C. (2000b). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free Cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 7, 707-720.
- Xing, G. Q., Russell, S., Webster, M. J. & Post, R. M. (2004). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7, 143-153.
- Yehuda, R. (1998). Psychoneuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 21, 359-379.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E. L. & Mason, J. W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 366-369.
- Yehuda, R., Giller, E. L., Southwick, S. M., Lowy, M. T. & Mason, J. W. (1991a). Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 30, 1031-1048.
- Yehuda, R., Lowy, M. T., Southwick, S. M., Shaffer, D. & Giller, E. L. (1991b). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 148, 499-504.
- Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S. & Mason, J. W. (1993a). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 83-86.
- Yehuda, R., Resnick, H., Kahana, B. & Giller, E. L. (1993b). Long-lasting hormonal alterations to extreme stress in humans: normative or maladaptive? *Psychosomatic Medicine*, 55, 287-297.
- Yehuda, R., Boisoneau, D., Lowy, M. T. & Giller, E. L. (1995a). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 583-593.
- Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S. M., Mason, J. W. & Giller, E. L. (1995b). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 982-986.
- Yildirim, O., Dogan, O., Semiz, M. & Kilicli, F. (2011). Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65(6), 584-591.
- Yung, A. R. & McGorry, P. D. (1996). The Prodromal Phase of First-Episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 353-370.
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Jackson, H. J., Patton, G. C. & Rakkar, A. (1996). Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 283-303.

- Yung, A. R., Nelson, B., Baker, K., Buckby, J. A., Baksheev, G. Cosgrave, E. M. (2009). Psychotic-like experience in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 118-128.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G. C. & Jackson, H. J. (1998). Prediction of psychosis. A step toward indicated prevention of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172(Suppl. 33), 14-20.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P. & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an Ultra High Risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, 67, 131-142.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K. & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 964-971.
- Zigler, E. & Glick, M. (2001). *A developmental approach to adult psychopathology*. *The Clinical Psychologist*, 54, 1-28.
- Zobel, A. & Maier, W. (2004). Endophenotype – a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt*, 75(3), 205-214.
- Zolkowska, K., Cantor-Graae, E. & McNeil, T. F. (2003). Psychiatric admissions for psychosis in Malmo during the NATO Bombing of Kosovo. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 820-826.
- Zubin, J. Magaziner, J. & Steinhauer, S. R. (1983). The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychological Medicine*, 13(3), 551-571.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103-126.
- Zubin, J. & Steinhauer, S. (1981). How to break the logjam in schizophrenia. A look beyond genetics. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 169, 477-492.

Anhang

Anhang 1: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien

	Patienten	Kontrollpersonen	t(df) bzw. U, p-Wert, Effektstärke (d bzw. r)
SVF-positiv (N ₁ =31, N ₂ =47)	9,40 +- 3,18	12,84 +- 2,53	t(79) = -5,434, p < 0.001, d = 1,20
SVF-negativ (N ₁ =34, N ₂ =47)	14,78 +- 3,91	8,01 +- 2,97	t(76) = 8,679, p < 0.001, d = 1,95
einzelne positive Strategien			
1. Bagatellisierung (N ₁ =34, N ₂ =47)	9,26 +- 4,59	13,26 +- 4,27	t(79) = - 4,026 p < 0.001, d = 0,90
2. Herunterspielen (N ₁ =35, N ₂ =47)	5,69 +- 5,37	11,30 +- 4,50	t(80) = - 5,143 p < 0.001, d = 1,24
3. Schuldabwehr ¹ (N ₁ =35, N ₂ =47)	31,74	48,77	U = 481,00 p = 0.001, r = - 0,36
4. Ablenkung (N ₁ =34, N ₂ =47)	10,65 +- 4,44	13,40 +- 3,84	t(79) = -2,988 p = 0.004, d = 0,66
5. Ersatzbefriedigung (N ₁ =35, N ₂ =47)	8,37 +- 4,39	10,45 +- 4,47	t(80) = - 2,096 p = 0.039, d = 0,50
6. Selbstbestätigung (N ₁ =35, N ₂ =47)	7,69 +- 4,21	11,60 +- 4,75	t(80) = - 3,969 p < 0.001, d = 0,87
7. Entspannung (N ₁ =34, N ₂ =47)	8,12 +- 4,97	9,91 +- 3,86	t(79) = -1,823 p = 0.071, d = 0,40
8. Situationskontrolle ² (N ₁ =35, N ₂ =47)	12,60 +- 5,16	16,70 +- 3,50	t(56,383) = -4,057 p < 0.001, d = 0,93
9. Reaktionskontrolle ² (N ₁ =35, N ₂ =47)	11,89 +- 4,96	14,30+- 3,58	t(58,902) = -2,444 p = 0.018, d = 0,56
10. Selbstinstruktion ² (N ₁ =35, N ₂ =47)	10,31 +- 5,49	16,81 +- 3,73	t(56,424) = -6,036 p < 0.001, d = 1,38
ABF * einzelne negative Strategien			
13. Flucht ² (N ₁ =34, N ₂ =47)	13,97 +- 5,86	6,66 +- 3,76	t(52,128) = 6,834 p < 0.001, d = 1,48
14. Soziale Abkapselung (N ₁ =35, N ₂ =47)	14,60 +- 5,15	5,62 +- 4,36	t(80) = 8,368 p < 0.001, d = 1,85
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N ₁ =34, N ₂ =47)	18,56 +- 4,12	12,15 +- 4,81	t(79) = 6,275 p < 0.001, d = 1,43

	Patienten	Kontrollpersonen	t(df) bzw. U, p-Wert, Effektstärke (d bzw. r)
16. Resignation (N ₁ =34, N ₂ =47)	14,74 +- 5,15	6,47 +- 4,06	t(79) = 8,073 p < 0.001, d = 1,78
17. Selbstbemitleidung ² (N ₁ =34, N ₂ =47)	12,29 +- 6,22	7,38 +- 3,84	t(50,895) = 4,077 p < 0.001, d = 0,95
18. Selbstbeschuldigung ² (N ₁ =34, N ₂ =47)	14,82 +- 5,52	9,77 +- 3,42	t(51,073) = 4,723 p < 0.001, d = 1,10
singuläre Strategien			
11. Soziale Unterstützung (N ₁ =34, N ₂ =47)	11,00 +- 5,62	14,09 +- 5,19	t(79) = - 2,551 p = 0.013, d = 0,57
12. Vermeidung (N ₁ =34, N ₂ =47)	13,32 +- 4,14	9,98 +- 4,21	t(79) = 3,554 p = 0.001, d = 0,80
19. Aggression (N ₁ =33, N ₂ =46)	12,48 +- 5,07	8,11 +- 4,89	t(79) = 3,863 p < 0.001, d = 0,88
20. Pharmakaeinnahme ¹ (N ₁ =35, N ₂ =47)	52,51	33,3	U = 437,00 p < 0.001, r = - 0,41

Anmerkungen. M und SD der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien bzw. mittlere Ränge bei U-Test.

¹ U-Test aufgrund fehlender Normalverteilung

² Welch-Test bei fehlender Varianzhomogenität nach dem Levene-Test.

Anhang 2: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der vier Cortisolparameter bei leicht bis moderat traumatisierten und nicht leicht bis moderat traumatisierten Patienten

	Traumatisierte Patienten (N=31)	Nichttraumatisierte Patienten (N=4)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Baselinecortisol	17,71	20,25	U = 53,00, p = 0.641, r = -0,11
AUC_G	17,42	22,50	U = 44,00, p = 0.351, r = -0,16
AUC₁	17,23	24,00	U = 38,00, p = 0.213, r = -0,21
MnInc	17,32	23,25	U = 41,00, p = 0.276, r = -0,18

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Cortisolparameter für traumatisierte und nichttraumatisierte Patienten.

Anhang 3: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der vier Cortisolparameter zwischen moderat bis schwer traumatisierten und nicht moderat bis schwer traumatisierten Kontrollprobanden

	Traumat. Kontrollprobanden (N=13)	Nichttraumat. Kontrollprobanden (N=33)	U-Test, p-Wert, Effektstärke (r)
Baselinecortisol	21,38	24,33	U = 187,00, p = 0.502, r = -0,10
AUC_G	25,54	22,70	U = 188,00, p = 0.518, r = -0,10
AUC₁	24,23	23,21	U = 205,00, p = 0.817, r = -0,03
MnInc	24,31	23,18	U = 204,00, p = 0.798, r = -0,04

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Cortisolparameter für traumatisierte und nichttraumatisierte Kontrollprobanden.

Anhang 4: Zusammenhänge zwischen habitueller Stressverarbeitung und Cortisolsekretion (Patientenstichprobe)

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
Positive Strategien				
1. Bagatellisierung (N=34)	r = -.192 p = 0.278	r = -.104 p = 0.557	r = -.059 p = 0.742	r = .131 p = 0.459
2. Herunterspielen (N=35)	r = .372* p = 0.028	r = .322 p = 0.059	r = .084 p = 0.630	r = -.016 p = 0.927
3. Schuldabwehr (N=35)	r = .096 p = 0.581	r = .158 p = 0.364	r = .143 p = 0.411	r = .143 p = 0.411
4. Ablenkung (N=34)	r = -.140 p = 0.430	R = -.156 p = 0.378	r = -.103 p = 0.560	r = -.029 p = 0.870
5. Ersatzbefriedigung (N=35)	r = -.071 p = 0.684	r = -.246 p = 0.154	r = -.342* p = 0.044	r = -.316 p = 0.065
6. Selbstbestätigung (N=35)	r = -.060 p = 0.730	r = -.041 p = 0.815	r = -.003 p = 0.988	r = .040 p = 0.818
7. Entspannung (N=34)	r = .195 p = 0.268	r = .365* p = 0.034	r = .380* p = 0.027	r = .333 p = 0.054
8. Situationskontrolle (N=35)	r = .165 p = 0.342	r = .159 p = 0.362	r = .058 p = 0.740	r = .032 p = 0.855
9. Reaktionskontrolle (N=35)	r = .297 p = 0.083	r = .318 p = 0.063	r = .177 p = 0.310	r = .087 p = 0.620
10. Selbstinstruktion (N=35)	r = .227 p = 0.190	r = .290 p = 0.091	r = .210 p = 0.227	r = .163 p = 0.348
Negative Strategien				
13. Flucht (N=35)	r = -.101 p = 0.570	r = -.183 p = 0.301	r = -.186 p = 0.293	r = -.157 p = 0.376
14. Soziale Abkapselung (N=35)	r = .174 p = 0.317	r = .028 p = 0.875	r = -.164 p = 0.348	r = -.253 p = 0.143

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N=34)	r = .148 p = 0.405	r = .189 p = 0.285	r = .151 p = 0.395	r = -.060 ¹ p = 0.773
16. Resignation (N=34)	r = -.085 p = 0.631	r = -.179 p = 0.312	r = -.182 p = 0.303	r = -.227 p = 0.196
17. Selbstbemitleidung (N=34)	r = -.107 p = 0.547	r = -.287 p = 0.100	r = -.348* p = 0.044	r = -.355* p = 0.039
18. Selbstbeschuldigung (N=34)	r = -.075 p = 0.671	r = -.180 p = 0.308	r = -.207 p = 0.239	r = -.227 p = 0.197
Singuläre Strategien				
11. Soziale Unterstützung (N=34)	r = -.126 p = 0.479	r = -.005 p = 0.977	r = .159 p = 0.369	r ¹ = .106 p = 0.576
12. Vermeidung (N=34)	r = .045 p = 0.801	r = .019 p = 0.917	r = -.008 p = 0.963	r = -.070 p = 0.693
19. Aggression (N=33)	r = .076 p = 0.675	r = .059 p = 0.745	r = .030 p = 0.869	r = -.059 p = 0.744
20. Pharmakaeinnahme (N=35)	r = -.204 p = 0.239	r = -.290 p = 0.091	r = -.240 p = 0.165	r = -.196 p = 0.260

Anmerkungen.

¹ Partialkorrelation mit Schlafdauer als Kontrollvariablen, N = 28.

Anhang 5: Zusammenhänge zwischen habitueller Stressverarbeitung und Cortisolsekretion (Kontrollstichprobe)

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
Positive Strategien				
1. Bagatellisierung (N=47)	r = -.021 p = 0.890	r = -.127 p = 0.395	r = -.131 p = 0.378	r = -.120 p = 0.420
2. Herunterspielen (N=47)	r = -.027 p = 0.857	r = -.301* p = 0.040	r = -.327* p = 0.025	r = -.313* p = 0.032
3. Schuldabwehr (N=47)	r = .017 p = 0.911	r = -.053 p = 0.722	r = .003 p = 0.982	r = -.105 p = 0.481
4. Ablenkung (N=47)	r = -.034 p = 0.823	r = -.265 p = 0.071	r = -.287 p = 0.051	r = -.255 p = 0.083
5. Ersatzbefriedigung (N=47)	r = .055 p = 0.712	r = -.072 p = 0.630	r = -.120 p = 0.423	r = -.152 p = 0.308
6. Selbstbestätigung (N=47)	r = .091 p = 0.541	r = -.015 p = 0.920	r = -.081 p = 0.587	r = -.126 p = 0.400
7. Entspannung (N=47)	r = .103 p = 0.489	r = -.200 p = 0.177	r = -.312* p = 0.033	r = -.336* p = 0.021

	Baselinecortisol	AUC_G	AUC₁	MnInc
8. Situationskontrolle (N=47)	r = .169 p = 0.256	r = .240 p = 0.105	r = .155 p = 0.298	r = .078 p = 0.604
9. Reaktionskontrolle (N=47)	r = .209 p = 0.160	r = .009 p = 0.950	r = -.166 p = 0.266	r = -.180 p = 0.225
10. Selbstinstruktion (N=47)	r = .129 p = 0.389	r = .069 p = 0.644	r = -.009 p = 0.952	r = -.076 p = 0.612
Negative Strategien				
13. Flucht (N=47)	r = -.075 p = 0.617	r = .167 p = 0.261	r = .247 p = 0.094	r = .276 p = 0.061
14. Soziale Abkapselung (N=47)	r = -.166 p = 0.264	r = .036 p = 0.809	r = .153 p = 0.304	r = .248 p = 0.093
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N=47)	r = -.044 p = 0.768	r = .222 p = 0.133	r = .284 p = 0.053	r = .312* p = 0.033
16. Resignation (N=47)	r = -.189 p = 0.204	r = .182 p = 0.221	r = .350* p = 0.016	r = .415* p = 0.004
17. Selbstbemitleidung (N=47)	r = -.015 p = 0.918	r = -.052 p = 0.727	r = -.053 p = 0.724	r = -.035 p = 0.814
18. Selbstbeschuldigung (N=47)	r = -.243 p = 0.100	r = .103 p = 0.491	r = .308* p = 0.035	r = .371* p = 0.010
Singuläre Strategien				
11. Soziale Unterstützung (N=47)	r = -.083 p = 0.580	r = -.003 p = 0.982	r = -.067 p = 0.654	r = -.071 p = 0.638
12. Vermeidung (N=47)	r = .045 p = 0.766	r = .088 p = 0.557	r = .074 p = 0.755	r = .090 p = 0.545
19. Aggression (N=46)	r = .088 p = 0.559	r = .226 p = 0.131	r = .193 p = 0.198	r = .159 p = 0.290
20. Pharmakaeinnahme (N=47)	ρ = -.032 p = 0.830	ρ = -.046 p = 0.760	ρ = .053 p = 0.725	ρ = .110 p = 0.460

Anhang 6: Vergleich von traumatisierten Patienten mit nichttraumatisierten Patienten hinsichtlich subjektiver Alltagsbelastung

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=22, N2=12)	16,77	18,83	U = 116,00, p = 0.564, r = - 0,10
Körperliche Misshandlung (N1=7, N2=27)	16,00	17,89	U = 84,00, p = 0.655, r = - 0,08

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Sexueller Missbrauch (N1=8, N2=26)	16,65	17,73	U = 98,00, p = 0.808, r = - 0,04
Emotionale Vernachlässigung (N1=25, N2=9)	18,48	14,78	U = 88,00, p = 0.339, r = - 0,16
Körperliche Vernachlässigung (N1=13, N2=21)	14,69	19,24	U = 100,00, p = 0.196, r = - 0,22
Trauma (Skalenmittel) (N1=30, N=4)	17,43	18,00	U = 58,00, p = 0.915, r = - 0,02

Anhang 7: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich subjektiver Alltagsbelastung

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert, Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=7, N2=40)	33,57	22,33	U = 73,00, p = 0.045, r = - 0,29
Körperliche Misshandlung (N1=2, N2=45)	22,00	24,09	U = 41,00, p = 0.833, r = - 0,03
Sexueller Missbrauch (N1=3, N2=44)	36,00	23,18	U = 30,00, p = 0.117, r = - 0,23
Emotionale Vernachlässigung (N1=11, N2=35)	30,55	21,29	U = 115,00, p = 0.046, r = - 0,29
Körperliche Vernachlässigung (N1=5, N2=42)	30,40	23,24	U = 73,00, p = 0.270, r = - 0,16
Trauma (Skalenmittel) (N1=13, N2=33)	30,62	20,70	U = 122,00, p = 0.024, r = - 0,33

Anhang 8: Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Patientenstichprobe)

	r, p-Wert
ABF*SVF-positiv (N=33)	r = -.367*, p = 0.035
ABF*SVF-negativ (N=30)	r = .294, p = 0.115
ABF * einzelne positive Strategien	
1. Bagatellisierung (N=34)	r = -.227, p = 0.205
2. Herunterspielen (N=34)	r = -.282, p = 0.106

	r, p-Wert
3. Schuldabwehr (N=33)	r = -.168, p = 0.342
4. Ablenkung (N=33)	r = -.026, p = 0.886
5. Ersatzbefriedigung (N=34)	r = -.068, p = 0.701
6. Selbstbestätigung (N=34)	r = -.191, p = 0.278
7. Entspannung (N=33)	r = -.392*, p = 0.024
8. Situationskontrolle (N=34)	r = -.379*, p = 0.027
9. Reaktionskontrollen (N=34)	r = -.409*, p = 0.016
10. Selbstinstruktion (N=34)	r = -.429*, p = 0.011
ABF * einzelne negative Strategien	
13. Flucht (N=33)	r = .321, p = 0.069
14. Soziale Abkapselung (N=34)	r = .155, p = 0.381
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N=33)	r = -.036, p = 0.641
16. Resignation (N=33)	r = .230, p = 0.197
17. Selbstbemitleidung (N=33)	r = .380*, p = 0.029
18. Selbstbeschuldigung (N=33)	r = .259, p = 0.146
ABF * singuläre Strategien	
11. Soziale Unterstützung (N=33)	r = -.065, p = 0.720
12. Vermeidung (N=33)	r = .068, p = 0.706
19. Aggression (N=32)	r = .110, p = 0.550
20. Pharmakaeinnahme (N=34)	r = .279, p = 0.110

Anhang 9: Zusammenhänge zwischen der subjektiven Alltagsstressbelastung und der Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien (Kontrollstichprobe)

	Korrelationskoeffizient, p-Wert
ABF*SVF-positiv (N=47)	r = -.224, p = 0.129
ABF*SVF-negativ (N=47)	r = .478**, p = 0.001
ABF * einzelne positive Strategien	
1. Bagatellisierung(N=47)	r = -.417**, p = 0.004
2. Herunterspielen (N=47)	r = -.266, p = 0.071
3. Schuldabwehr ¹ (N=47)	ρ = -.132, p = 0.375
4. Ablenkung (N=47)	r = -.085, p = 0.572
5. Ersatzbefriedigung (N=47)	r = -.075, p = 0.617
6. Selbstbestätigung (N=47)	r = -.176, p = 0.237

	Korrelationskoeffizient, p-Wert
7. Entspannung (N=47)	r = -.069, p = 0.646
8. Situationskontrolle (N=47)	r = -.235, p = 0.111
9. Reaktionskontrolle (N=47)	r = -.059, p = 0.693
10. Selbstinstruktion (N=47)	r = -.124, p = 0.329
ABF * einzelne negative Strategien	
13. Flucht (N=47)	r = .450**, p = 0.002
14. Soziale Abkapselung (N=47)	r = .136, p = 0.362
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N= 47)	r = -.381**, p = 0.008
16. Resignation (N=47)	r = .555**, p < 0.001
17. Selbstbemitleidung (N=47)	r = .314*, p = 0.031
18. Selbstbeschuldigung (N=47)	r = .272, p = 0.065
ABF * singuläre Strategien	
11. Soziale Unterstützung (N=47)	r = -.045, p = 0.763
12. Vermeidung (N=47)	r = .026, p = 0.862
19. Aggression (N=46)	r = .181, p = 0.228
20. Pharmakaeinnahme ¹ (N=47)	ρ = .083, p = 0.578

Anmerkungen
¹ Spearman-Brown-Rangkorrelation.

Anhang 10: Kontrollgruppenvergleich hinsichtlich der habituellen Stressverarbeitung bei gleicher subjektiver Alltagsstressbelastung (N1 = 20, N2 = 20)

	Patienten (N ₁)	Kontrollprobanden (N ₂)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
SVF-positiv (N ₁ =20, N ₂ =20)	10,26 +- 3,16	12,49 +- 2,90	t(38) = -2,312, p = 0.026, d = 0,74
SVF-negativ (N ₁ =18, N ₂ =20)	13,86 +- 3,60	9,48 +- 2,09	t(38) = 4,651, p < 0.001, d = 1,49
einzelne positive Strategien			
1. Bagatellisierung (N ₁ =19, N ₂ =20)	9,79 +- 4,72	11,40 +- 4,54	t(38) = - 1,087, p = 0.284, d = 0,35
2. Herunterspielen (N ₁ =20, N ₂ =20)	6,70 +- 6,19	11,20 +- 4,62	t(38) = - 2,606, p = 0.013, d = 0,82
3. Schuldabwehr (N ₁ =20, N ₂ =20)	8,25 +- 4,59	9,35 +- 4,82	t(38) = 0,740, p = 0.464, d = 0,23
4. Ablenkung (N ₁ =20, N ₂ =20)	11,10 +- 4,83	13,45 +- 4,24	t(38) = -1,635 p = 0.110, d = 0,52

	Patienten (N₁)	Kontrollpro- banden (N₂)	t(df), p-Wert, Effektstärke (d)
5. Ersatzbefriedigung (N ₁ =20, N ₂ =20)	8,95 +- 5,13	10,55 +- 4,88	t(38) = - 1,011, p = 0.318, d = 0,32
6. Selbstbestätigung (N ₁ =20, N ₂ =20)	8,45 +- 4,17	11,40 +- 5,41	t(38) = - 1,930, p = 0.061, d = 0,61
7. Entspannung ¹ (N ₁ =20, N ₂ =20)	9,90 +- 5,25	9,15 +- 3,65	t(33,866) = -0,525, p = 0.603, d = 0,17
8. Situationskontrolle (N ₁ =20, N ₂ =20)	14,30 +- 4,92	17,05 +- 4,03	t(38) = -1,933, p = 0.061, d = 0,61
9. Reaktionskontrolle (N ₁ =20, N ₂ =20)	13,30 +- 5,27	15,00 +- 3,52	t(38) = -1,199, p = 0.238, d = 0.38
10. Selbstinstruktion ¹ (N ₁ =20, N ₂ =20)	12,20 +- 5,81	16,35 +- 3,47	t(31,018) = -2,743, p = 0.010, d = 0,87
ABF * einzelne negative Strategien			
13. Flucht ¹ (N ₁ =20, N ₂ =20)	12,10 +- 5,79	8,60 +- 3,20	t(29,616) = 2,365, p = 0.025, d = 0,75
14. Soz. Abkapselung (N ₁ =20, N ₂ =20)	13,55 +- 4,81	6,40 +- 3,91	t(38) = 5,160, p < 0.001, d = 1,63
15. Gedankl. Weiterbe- schäftigung (N ₁ =20, N ₂ =20)	18,50 +- 4,17	13,35 +- 3,72	t(38) = 4,121, p < 0.001, d = 1,30
16. Resignation (N ₁ =19, N ₂ =20)	13,79 +- 4,63	8,55 +- 3,56	t(38) = 3,976, p < 0.001, d = 1,27
17. Selbstbemitleidung ¹ (N ₁ =20, N ₂ =20)	11,05 +- 6,48	8,95 +- 3,73	t(30,376) = 1,256, p = 0.217, d = 0,48
18. Selbstbeschul-di- gung ¹ (N ₁ =19, N ₂ =20)	13,89 +- 5,85	11,00 +- 3,70	t(30,154) = 1,836, p = 0.071, d = 0,59
singuläre Strategien			
11. Soz. Unterstützung (N ₁ =20, N ₂ =20)	12,50 +- 5,14	14,25 +- 4,71	t(38) = - 1,123, p = 0.268, d = 0,35
12. Vermeidung (N ₁ =20, N ₂ =20)	12,35 +- 4,13	10,50 +- 3,63	t(38) = 1,503, p = 0.141, d = 0,48
19. Aggression (N ₁ =19, N ₂ =20)	11,89 +- 5,04	9,90 +- 5,01	t(38) = 1,238, p = 0.223, d = 0,40
20. Pharmakaeinnahme ¹ (N ₁ =20, N ₂ =20)	4,10 +- 4,28	1,85 +- 1,66	t(24,613) = 2,192, p = 0.038, d = 0,69

Anmerkungen. M und SD hinsichtlich der habituellen Anwendung von Stressverarbeitungsstrategien.
¹ Welch-Test bei fehlender Varianzhomogenität nach dem Levene-Test.

Anhang 11: Zusammenhänge zwischen einzelnen Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Patientenstichprobe)

	Emot. Missbrauch	Körperl. Miss-handlung	Sex. Missbrauch	Emot. Vernachlässigung	Körperl. Vernachlässigung	CTQ-Skalen-Mittel
einzelne Positivestrategien						
1. Bagatellisierung (N=34)	r = -.221 p = 0.209	ρ = -.113 p = 0.524	ρ = -.018 p = 0.919	r = -.208 p = 0.239	ρ = -.221 p = 0.210	r = -.175 p = 0.323
2. Herunterspielen (N=31)	r = .025 p = 0.889	ρ = .212 p = 0.223	ρ = -.020 p = 0.907	r = .057 p = 0.745	ρ = .172 p = 0.323	r = .185 p = 0.287
3. Schuldabwehr (N=35)	r = -.123 p = 0.482	ρ = .105 p = 0.548	ρ = .002 p = 0.989	r = -.111 p = 0.524	ρ = .008 p = 0.964	r = -.039 p = 0.824
4. Ablenkung (N=34)	r = .043 p = 0.809	ρ = .104 p = 0.557	ρ = .003 p = 0.985	r = .117 p = 0.511	ρ = -.171 p = 0.334	r = .020 p = 0.912
5. Ersatzbefriedigung (N=35)	r = .300 p = 0.080	ρ = .391* p = 0.020	ρ = .103 p = 0.555	r = .412* p = 0.014	ρ = -.268 p = 0.120	r = .349* p = 0.040
6. Selbstbestätigung (N=35)	r = -.100 p = 0.567	ρ = .181 p = 0.297	ρ = -.197 p = 0.258	r = -.022 p = 0.898	ρ = -.101 p = 0.562	r = -.075 p = 0.669
7. Entspannung (N=34)	ρ = -.106 p = 0.552	ρ = .105 p = 0.553	ρ = -.219 p = 0.212	ρ = .072 p = 0.685	ρ = .020 p = 0.912	ρ = .103 p = 0.563
8. Situationskontrolle (N=35)	r = -.121 p = 0.516	ρ = .265 p = 0.125	ρ = .252 p = 0.145	r = -.072 p = 0.685	ρ = -.117 p = 0.504	r = -.042 p = 0.813
9. Reaktionskontrolle (N=35)	r = -.128 p = 0.463	ρ = -.010 p = 0.955	ρ = .025 p = 0.887	r = -.146 p = 0.403	ρ = -.157 p = 0.367	r = -.131 p = 0.454
10. Selbstinstruktion (N=35)	ρ = -.245 p = 0.156	ρ = .023 p = 0.895	ρ = -.158 p = 0.366	ρ = -.208 p = 0.231	ρ = -.219 p = 0.206	ρ = -.137 p = 0.423
ABF * einzelne Negative Strategien						
13. Flucht (N=34)	ρ = .315 p = 0.069	ρ = .231 p = 0.190	ρ = -.067 p = 0.708	ρ = -.161 p = 0.364	ρ = .099 p = 0.579	ρ = .175 p = 0.323

	Emot. Miss- brauch	Körperl. Miss- handlung	Sex. Miss- brauch	Emot. Ver- nachlässi- gung	Körperl. Vernachläs- sigung	CTQ- Skalen-Mit- tel
14. Soziale Abkapselung (N=35)	r = .281 p = 0.102	ρ = -.032 p = 0.856	ρ = .038 p = 0.827	r = -.226 p = 0.191	ρ = .177 p = 0.309	r = -.180 p = 0.300
15. Gedankl. Weiterbe- schäftigung (N=34)	r = -.148 p = 0.405	ρ = .131 p = 0.461	ρ = -.196 p = 0.267	r = -.089 p = 0.619	ρ = -.050 p = 0.780	r = -.111 p = 0.532
16. Resigna- tion (N=34)	r = -.285 p = 0.103	ρ = .098 p = 0.582	ρ = -.108 p = 0.543	r = .137 p = 0.438	ρ = .172 p = 0.331	r = -.142 p = 0.422
17. Selbstbe- mitleidung (N=34)	ρ = .070 p = 0.629	ρ = .123 p = 0.490	ρ = -.190 p = 0.281	ρ = .020 p = 0.911	ρ = .123 p = 0.487	ρ = .040 p = 0.822
18. Selbst- beschuldi- gung (N=34)	ρ = .197 p = 0.265	ρ = .110 p = 0.536	ρ = -.075 p = 0.674	ρ = .102 p = 0.564	ρ = .149 p = 0.400	ρ = .091 p = 0.609
singuläre Strategien						
11. Soziale Unterstüt- zung (N=34)	r = -.234 p = 0.182	ρ = .148 p = 0.404	ρ = -.099 p = 0.577	r = -.265 p = 0.129	ρ = -.300 p = 0.085	r = -.240 p = 0.171
12. Vermei- dung (N=34)	r = -.177 p = 0.317	ρ = -.223 p = 0.204	ρ = -.586** p < 0.001	r = -.073 p = 0.683	ρ = -.061 p = 0.730	r = -.240 p = 0.171
19. Aggressi- on (N=33)	r = -.078 p = 0.667	ρ = .232 p = 0.194	ρ = -.171 p = 0.341	r = .127 p = 0.483	ρ = .113 p = 0.530	r = .042 p = 0.818
20. Pharma- kaeinnahme (N=35)	ρ = -.063 p = 0.720	ρ = -.012 p = 0.947	ρ = -.047 p = 0.789	ρ = -.083 p = 0.635	ρ = -.038 p = 0.827	ρ = -.045 p = 0.798

Anhang 12: Zusammenhänge zwischen einzelnen Stressverarbeitungsstrategien und verschiedenen Formen von Traumatisierung (Kontrollstichprobe)

	Emot. Missbrauch (N=47)	Körperl. Misshandlung (N=47)	Sex. Missbrauch (N=47)	Emot. Vernachlässigung (N=46)	Körperl. Vernachlässigung (N=47)	CTQ-Skalen-Mittel (N=46)
einzelne positivStrategien						
1. Bagatellisierung	$\rho = -.147$ p = 0.326	$\rho = .015$ p = 0.922	$\rho = -.328*$ p = 0.024	$\rho = -.270$ p = 0.070	$\rho = -.388**$ p = 0.007	$\rho = -.308*$ p = 0.037
2. Herunterspielen	$\rho = -.229$ p = 0.122	$\rho = .007$ p = 0.960	$\rho = -.013$ p = 0.932	$\rho = -.312*$ p = 0.035	$\rho = -.431**$ p = 0.002	$\rho = -.391*$ p = 0.007
3. Schuldabwehr	$\rho = -.023$ p = 0.878	$\rho = .149$ p = 0.319	$\rho = .026$ p = 0.863	$\rho = -.080$ p = 0.598	$\rho = -.170$ p = 0.254	$\rho = -.071$ p = 0.639
4. Ablenkung	$\rho = .104$ p = 0.486	$\rho = -.027$ p = 0.859	$\rho = -.006$ p = 0.966	$\rho = -.290$ p = 0.051	$\rho = -.190$ p = 0.202	$\rho = -.181$ p = 0.228
5. Ersatzbefriedigung	$\rho = .022$ p = 0.882	$\rho = -.012$ p = 0.937	$\rho = .064$ p = 0.667	$\rho = -.288$ p = 0.052	$\rho = -.281$ p = 0.056	$\rho = -.242$ p = 0.105
6. Selbstbestätigung	$\rho = .125$ p = 0.401	$\rho = .176$ p = 0.238	$\rho = -.032$ p = 0.830	$\rho = -.255$ p = 0.087	$\rho = -.165$ p = 0.267	$\rho = -.123$ p = 0.415
7. Entspannung	$\rho = -.288$ p = 0.050	$\rho = -.097$ p = 0.515	$\rho = -.039$ p = 0.796	$\rho = -.212$ p = 0.157	$\rho = -.147$ p = 0.324	$\rho = -.242$ p = 0.105
8. Situationskontrolle	$\rho = .204$ p = 0.169	$\rho = .114$ p = 0.445	$\rho = -.068$ p = 0.651	$\rho = .093$ p = 0.539	$\rho = -.131$ p = 0.379	$\rho = .148$ p = 0.327
9. Reaktionskontrolle	$\rho = -.039$ p = 0.796	$\rho = .112$ p = 0.453	$\rho = .026$ p = 0.863	$\rho = -.093$ p = 0.537	$\rho = -.236$ p = 0.110	$\rho = -.152$ p = 0.312
10. Selbstinstruktion	$\rho = -.081$ p = 0.587	$\rho = .049$ p = 0.742	$\rho = -.258$ p = 0.080	$\rho = -.015$ p = 0.920	$\rho = -.193$ p = 0.194	$\rho = -.107$ p = 0.481
ABF * einzelne Negativstrategien						
13. Flucht	$\rho = .379**$ p = 0.009	$\rho = .130$ p = 0.383	$\rho = .113$ p = 0.449	$\rho = .168$ p = 0.263	$\rho = .218$ p = 0.142	$\rho = .306*$ p = 0.039
14. Soziale Abkapselung	$\rho = .067$ p = 0.654	$\rho = .133$ p = 0.372	$\rho = .119$ p = 0.425	$\rho = .231$ p = 0.123	$\rho = .268$ p = 0.068	$\rho = .274$ p = 0.065
15. Gedankl. Weiterbesch.	$\rho = .324*$ p = 0.026	$\rho = .153$ p = 0.304	$\rho = .109$ p = 0.464	$\rho = .337*$ p = 0.022	$\rho = .274$ p = 0.062	$\rho = .374*$ p = 0.010
16. Resignation	$\rho = .206$ p = 0.167	$\rho = .193$ p = 0.194	$\rho = .242$ p = 0.101	$\rho = .322*$ p = 0.029	$\rho = .351*$ p = 0.016	$\rho = .409**$ p = 0.005

	Emot. Missbrauch (N=47)	Körperl. Misshandlung (N=47)	Sex. Missbrauch (N=47)	Emot. Vernachlässigung (N=46)	Körperl. Vernachlässigung (N=47)	CTQ-Skalen-Mittel (N=46)
17. Selbstbemitteidung	$\rho = -.174$ $p = 0.243$	$\rho = .194$ $p = 0.192$	$\rho = .290^*$ $p = 0.048$	$\rho = .148$ $p = 0.327$	$\rho = .056$ $p = 0.710$	$\rho = -.179$ $p = 0.243$
18. Selbstbeschuld.	$\rho = .365^*$ $p = 0.012$	$\rho = .185$ $p = 0.214$	$\rho = -.023$ $p = 0.880$	$\rho = .247$ $p = 0.098$	$\rho = .259$ $p = 0.079$	$\rho = .382^{**}$ $p = 0.009$
singuläre Strategien						
11. Soziale Unterstützung	$\rho = .181$ $p = 0.223$	$\rho = .097$ $p = 0.517$	$\rho = .039$ $p = 0.797$	$\rho = -.085$ $p = 0.575$	$\rho = .034$ $p = 0.820$	$\rho = .034$ $p = 0.822$
12. Vermeidung	$\rho = .117$ $p = 0.433$	$\rho = -.073$ $p = 0.626$	$\rho = .087$ $p = 0.560$	$\rho = .175$ $p = 0.244$	$\rho = .364^*$ $p = 0.012$	$\rho = .255$ $p = 0.088$
19. Aggression	$\rho = .064$ $p = 0.674$	$\rho = -.109$ $p = 0.472$	$\rho = .037$ $p = 0.809$	$\rho = .088$ $p = 0.565$	$\rho = .029$ $p = 0.849$	$\rho = .071$ $p = 0.644$
20. Pharmakaeinnahme	$\rho = .061$ $p = 0.685$	$\rho = -.173$ $p = 0.245$	$\rho = .270$ $p = 0.067$	$\rho = -.182$ $p = 0.225$	$\rho = -.091$ $p = 0.545$	$\rho = -.084$ $p = 0.577$

Anhang 13: Vergleich von traumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-positiv)

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=22, N2=12)	17,68	17,17	U = 128,00, p = 0.885 r = - 0,02
Körperliche Misshandlung (N1=7, N2=27)	18,93	17,13	U = 84,50, p = 0.670 r = - 0,07
Sexueller Missbrauch (N1=8, N2=26)	19,25	16,96	U = 90,00, p = 0.570 r = - 0,10
Emotionale Vernachlässigung (N1=25, N2=9)	16,42	20,50	U = 85,50, p = 0.292 r = - 0,06
Körperliche Vernachlässigung (N1=14, N2=20)	17,14	17,75	U = 135,00, p = 0.861 r = - 0,03
Trauma (Skalenmittel) (N1=30, N2=4)	17,23	19,50	U = 52,00, p = 0.669 r = - 0,01

Anmerkungen. Mittlere Ränge der verschiedenen Formen von Traumatisierung.

Anhang 14: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-positiv)

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=7, N2=40)	21,29	24,48	U = 121,00, p = 0.570 r = - 0,08
Körperliche Misshandlung (N1=2, N2=45)	26,50	23,89	U = 40,00, p = 0.792 r = - 0,04
Sexueller Missbrauch (N1=3, N2=44)	17,83	24,42	U = 47,50, p = 0.420 r = - 0,06
Emotionale Vernachlässigung (N1=11, N2=35)	18,09	25,20	U = 133,00, p = 0.125 r = - 0,23
Körperliche Vernachlässigung (N1=5, N2=42)	17,00	24,83	U = 70,00, p = 0.227 r = - 0,18
Trauma (Skalenmittel) (N1=13, N2=33)	18,08	25,64	U = 144,00, p = 0.085 r = - 0,25

Anmerkungen. Mittlere Ränge der verschiedenen Formen von Traumatisierung.

Anhang 15: Vergleich von traumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko mit nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko hinsichtlich einer habituell positiven Stressverarbeitung (SVF-negativ)

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=20, N2=11)	17,08	14,05	U = 88,50, p = 0.374 r = - 0,16
Körperliche Misshandlung (N1=7, N2=24)	16,36	15,90	U = 81,50, p = 0.906 r = - 0,02
Sexueller Missbrauch (N1=7, N2=24)	15,14	16,25	U = 78,00, p = 0.777 r = - 0,05
Emotionale Vernachlässigung (N1=24, N2=7)	16,50	14,29	U = 72,00, p = 0.570 r = - 0,10
Körperliche Vernachlässigung (N1=14, N2=17)	17,07	15,12	U = 104,00, p = 0.551 r = - 0,11
Trauma (Skalenmittel) (N1=28, N2=3)	16,55	10,83	U = 26,50, p = 0.300 r = - 0,19

Anmerkungen. Mittlere Ränge der verschiedenen Formen von Traumatisierung.

Anhang 16: Vergleich von traumatisierten Kontrollprobanden mit nichttraumatisierten Kontrollprobanden hinsichtlich einer habituell negativen Stressverarbeitung (SVF-negativ)

	Traumatisierte (N1)	Nichttraumatisierte (N2)	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch (N1=7, N2=40)	32,86	22,45	U = 78,00, p = 0.064 r = - 0,27
Körperliche Misshandlung (N1=2, N2=45)	24,00	24,00	U = 45,00, p = 1.00 r = - 0,00
Sexueller Missbrauch (n1=3, N2=44)	34,33	23,30	U = 35,00, p = 0.177 r = - 0,20
Emotionale Vernachlässigung (N1=11, N2=35)	30,73	21,23	U = 113,00, p = 0.040 r = - 0,30
Körperliche Vernachlässigung (N1=5, N2=42)	32,00	23,05	U = 65,00, p = 0.167 r = - 0,20
Trauma (Skalenmittel) (N1=13, N2=33)	30,38	20,79	U = 125,00, p = 0.029 r = - 0,32

Anmerkungen. Mittlere Ränge der verschiedenen Formen von Traumatisierung.

Anhang 17: Zusammenhänge zwischen dem Psychoserisikoscore und der Anwendung habituellen Anwendung bestimmter Stressverarbeitungsstrategien

	r, p-Wert
Positive Strategien	
1. Bagatellisierung (N=32)	r = .024 p = 0.897
2. Herunterspielen (N=33)	r = .019, p = 0.916
3. Schuldabwehr (N=33)	r = -.079, p = 0.664
4. Ablenkung (N=32)	r = -.061, p = 0.741
5. Ersatzbefriedigung (N=33)	r = -.033, p = 0.856
6. Selbstbestätigung (N=33)	r = .010, p = 0.957
7. Entspannung (N=32)	r = .171, p = 0.351
8. Situationskontrolle (N=33)	r = .108, p = 0.548
9. Reaktionskontrolle (N=33)	r = .071, p = 0.697
10. Selbstinstruktion (N=33)	r = .145, p = 0.420
Negative Strategien	
13. Flucht (N=32)	r = .086, p = 0.641
14. Soziale Abkapselung (N=33)	r = .185, p = 0.302
15. Gedankliche Weiterbeschäftigung (N=32)	r = -.109, p = 0.554
16. Resignation (N=32)	r = .110, p = 0.548

	r, p-Wert
17. Selbstbemitleidung (N=32)	r = -.177, p = 0.333
18. Selbstbeschuldigung (N=32)	r = .059 p = 0.749
Singuläre Strategien	
11. Soziale Unterstützung (N=32)	r = -.155, p = 0.396
12. Vermeidung (N=33)	r = .201, p = 0.271
19. Aggression (N=31)	r = -.327, p = 0.072
20. Pharmakaeinnahme (N=33)	r = -.092, p = 0.609
SVF-positiv (N=32)	r = .056, p = 0.760
SVF-negativ (N=29)	r = .082, p = 0.674

Anhang 18: Zusammenhänge zwischen sonstiger Prodromalsymptomatik und der Ausprägung verschiedener Formen von Traumatisierung

	Emotionaler Missbrauch	körperliche Misshandlung	sexueller Missbrauch	emotionale Vernachlässigung	körperliche Vernachlässigung	Trauma (Skalenmittel)
MADRS- Summenscore (N=35)	r = .128 p = 0.464	ρ = .114 p = 0.388	ρ = -.062 p = 0.655	r = .067 p = 0.704	ρ = .059 p = 0.642	r = .053 p = 0.764
Prädikative Basis-symptome (N=34)	r = .038 p = 0.819	ρ = .040 p = 0.824	ρ = -.125 p = 0.481	r = .020 p = 0.909	ρ = -.059 p = 0.741	r = -.023 p = 0.896
Negativsymptome (SOPS) (N=33)	r = -.108 p = 0.551	ρ = -.135 p = 0.452	ρ = -.039 p = 0.828	r = -.130 p = 0.470	ρ = -.074 p = 0.683	r = -.132 p = 0.462
Desorg. Symptome (SOPS), (N=33)	r = -.045 p = 0.805	ρ = -.012 p = 0.946	ρ = -.011 p = 0.953	r = -.058 p = 0.747	ρ = .097 p = 0.593	r = -.015 p = 0.936
Generelle Symptome (SOPS) (N=33)	r = -.074 p = 0.681	ρ = -.039 p = 0.828	ρ = -.040 p = 0.825	r = -.153 p = 0.396	ρ = -.015 p = 0.932	r = -.109 p = 0.546
Summenskala SOPS (N=33)	r = -.070 p = 0.698	ρ = -.057 p = 0.754	ρ = -.024 p = 0.895	r = -.130 p = 0.471	ρ = -.048 p = 0.791	r = -.084 p = 0.641
Positivsymptome (PANSS) (N=33)	r = .022 p = 0.905	ρ = .025 p = 0.891	ρ = -.147 p = 0.415	r = .063 p = 0.726	ρ = .059 p = 0.745	r = .096 p = 0.595
Negativsymptome (PANSS) (N=33)	ρ = .020 p = 0.913	ρ = -.061 p = 0.735	ρ = .011 p = 0.951	ρ = -.106 p = 0.559	ρ = -.047 p = 0.793	ρ = -.051 p = 0.780

	Emotiona- ler Miss- brauch	körperliche Misshand- lung	sexueller Missbrauch	emotionale Vernachläs- sigung	körperliche Vernachläs- sigung	Trauma (Skalen- mittel)
Generelle Sym- ptome (PANSS) (N=33)	r = -.272 p = 0.126	ρ = -.062 p = 0.732	ρ = -.015 p = 0.936	r = -.302 p = 0.087	ρ = -.217 p = 0.225	p = -.287 p = 0.106
Summenskala PANSS (N=33)	r = -.259 p = 0.145	ρ = -.065 p = 0.720	ρ = -.073 p = 0.688	r = -.264 p = 0.138	ρ = -.150 p = 0.406	r = -.236 p = 0.186

Anhang 19: Vergleich von traumatisierten Patienten und nichttraumatisierten Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko im Hinblick auf einzelne Prodromalsymptome

Prodromalsymptome	Traumatisier- te Patienten	Nichttrauma- tisierte Patien- ten	U, p-Wert Effektstärke (r)
Emotionaler Missbrauch			
SPI-A O10: Motor. Blockierungen (N=33)	16	18,75	U = 105,000 p = 0.057, r = -0,33
SIPS N1: Soziale Isolierung/Rückzug (N=33)	19,36	12,88	U = 76,500 p = 0.055, r = -0,33
PANSS P5: Größenideen (N=33)	16	18,75	U = 105,000 p = 0.057, r = -0,33
körperliche Misshandlung			
SPI-A F3: Mikropsien/ Makropsien, (N=33)	20,5	16,22	U = 60,000 p = 0.084, r = -0,30
SIPS P4: Abweichungen in der Wahr- nehmung, (N=34)	23,67	16,18	U = 47,000 p = 0.083, r = -0,30
SIPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=34)	12	18,68	U = 51,000 p = 0.072, r = -0,31
sexueller Missbrauch			
SPI-A F3: Mikropsien/ Makropsien, (N=33)	21	15,72	U = 68,000* p = 0.018, r = -0,41
SPI-A F6: Somatische Depersonalisati- on, (N=33)	19,63	16,16	U = 79,000 p = 0.077, r = -0,31
SPI-A O6: Wahrnehmungsveränderun- gen (Riechen, Schmecken, Fühlen), (N=33)	19,63	16,16	U = 79,000 p = 0.077, r = -0,31
PANSS P2: Formale Denkstörungen (N=33)	13,5	18,12	U = 72,000 p = 0.098, r = 0,29

Prodromalsymptome	Traumatisierte Patienten	Nichttraumatisierte Patienten	U, p-Wert Effektstärke (r)
emotionale Vernachlässigung			
SIPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung (N=34)	19,18	12,83	U = 70,500 p = 0.089, r = -0,29
körperliche Vernachlässigung			
SPI-A E1: Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen (N=33)	19,83	15,38	U = 92,000 p = 0.058, r = -0,33
SPI-A F3: Mikropsien/Makropsien (N=33)	19,25	15,71	U = 99,000 p = 0.075, r = -0,31
SPI-A C4: Störungen der rezeptiven Sprache (N=34)	19,88	16,02	U = 105,500 p = 0.098, r = -0,28
PANSS P4: Erregung (N=33)	19,17	15,76	U = 100,000 p = 0.086, r = -0,30
Trauma allgemein			
SPI-A D3: Gedankendrängen, Gedankenjagen (N=34)	16,47	25,25	U = 29,000 p = 0.072, r = -0,31
SIPS P1: Ungewöhnliche Denkinhalte / wahnhaftige Ideen (N=34)	18,53	9,75	U = 29,000 p = 0.088, r = -0,29
PANSS P5: Größenideen (N=34)	16,55	20,25	U = 45,000 p = 0.083, r = 0,30
PANSS N5: Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N=33)	16,57	20,23	U = 45,500 p = 0.095, r = -0,29
PANSS N6: Mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache (N=33)	16,55	20,25	U = 45,000 p=0.083, r = -0,30

Anmerkungen. Mittlere Ränge der Prodromalsymptome.

Anhang 20: Zusammenhänge zwischen der habituellen Anwendung einzelner Stressverarbeitungsstrategien und einzelnen Prodromalsymptomen

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
SVF-positiv: Skalenmittel	
SPI-A F3: Mikropsien/Makropsien (N=32)	$\rho = .346$, p = 0.053
SOPS N2: Antriebsschwäche (N=32)	r = -.330, p = 0.065
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=32)	$\rho = .399^*$, p = 0.024
PANSS N7: Stereotype Gedanken (N=32)	$\rho = .302$, p = 0.093
SVF-positiv: 1. Bagatellisierung	
SPI-A O6: Wahrnehmungsveränderungen im Bereich des Riechens Schmeckens Fühlens (N=32)	$\rho = -.348$, p = 0.051

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
SVF-positiv: 2. Herunterspielen	
SPI-A C4: Störung der rezeptiven Sprache (N=34)	$\rho = .313$, $p = 0.072$
SPI-A F3: Mikropsien/Makropsien (N=33)	$\rho = .465^{**}$, $p = 0.006$
SOPS P3: Größenideen (N=34)	$r = .358^*$, $p = 0.038$
PANSS P7: Feinseligkeit (N=33)	$\rho = .318$, $p = 0.071$
SOPS N3: verminderter Ausdruck von Emotionen (N=33)	$\rho = .382^*$, $p = 0.028$
PANSS: Summe Positivsymptomatik (N=33)	$\rho = .293$, $p = 0.097$
SVF-positiv: 3. Schuldabwehr	
MADRS (N=35)	$r = -.361^*$, $p=0.033$
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=33)	$r = -.312$, $p=0.077$
SOPS: Summe generelle Symptome (N=33)	$r = -.320$, $p = 0.069$
PANSS P4: Erregung (N=33)	$\rho = -.312$, $p = 0.077$
PANSS P7: Feindseligkeit (N=33)	$\rho = .340$, $p = 0.053$
SVF-positiv: 4. Ablenkung	
SPI-A O11: Verlust automatisierter Fertigkeiten (N=32)	$\rho = .300$, $p = 0.095$
SOPS P3: Größenideen (N=33)	$\rho = -.297$, $p = 0.093$
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=32)	$\rho = .311$, $p = 0.083$
PANSS P5: Größenideen (N=32)	$\rho = -.320$, $p = 0.074$
PANSS N5: Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N=32)	$\rho = .354^*$, $p = 0.047$
PANSS N6: mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache (N=32)	$\rho = .355^*$, $p = 0.046$
SVF-positiv: 5. Ersatzbefriedigung	
SPI-A D4: Eigenbeziehungstendenzen (N=34)	$p = .329$, $p = 0.057$
PANSS P4: Erregung (N=33)	$p = .336$, $p = 0.056$
PANSS P7: Feindseligkeit (N=33)	$p = .318$, $p = 0.072$
PANSS N7: Stereotype Gedanken (N=33)	$p = .298$, $p = 0.092$
SVF-positiv: 6. Selbstbestätigung	
SPI-A E1: Taubheits- und Steifigkeitsempfindungen (N=33)	$\rho = .315$, $p = 0.074$
SPI-A F3: Mikropsien/Makropsien (N=33)	$\rho = .348^*$, $p = 0.047$
SOPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung (N=34)	$r = .330$, $p = 0.056$
SOPS: Skalensumme Positivsymptome (N=34)	$r = .315$, $p = 0.069$
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=33)	$\rho = .299$, $p = 0.091$

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
SVF-positiv: 7. Entspannung	
SPI-A O6: Wahrnehmungsveränderungen im Bereich des Riechens, Schmeckens und Fühlens (N=32)	$\rho = -.346$, $p = 0.053$
PANSS P5: Größenideen (N=32)	$\rho = -.347$, $p = 0.052$
SVF-positiv: 8. Situationskontrolle	
SPI-A F3: Mikropsien/Makropsien (N=33)	$\rho = .474^{**}$, $p = 0.005$
SOPS P3: Größenideen (N=34)	$r = .293$, $p = 0.093$
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=32)	$\rho = .489^{**}$, $p = 0.004$
PANSS N5: Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N=33)	$\rho = .301$, $p = 0.089$
SVF-positiv: 9. Reaktionskontrolle	
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=33)	$\rho = .461^{**}$, $p = 0.007$
PANSS N5: Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (N=33)	$\rho = .322$, $p = 0.067$
SVF-positiv: 10. Positive Selbstinstruktion	
SOPS N5: verringerte gedankliche Vielfalt (N=33)	$\rho = .460^{**}$, $p = 0.007$
SVF-singulär: 11. Soziales Unterstützungsbedürfnis	
---	---
SVF-negativ: Skalenmittel	
MADRS (N=31)	$r = .370^*$, $p = 0.041$
SPI-A C5: Störungen der expressiven Sprache (N=30)	$\rho = .405^*$, $p = 0.026$
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=30)	$\rho = .402^*$, $p = 0.028$
SOPS: Skalensumme Positivsymptomatik (N=30)	$r = .345$, $p = 0.062$
SOPS N2: Antriebsschwäche (N=29)	$r = .367$, $p = 0.050$
SOPS N3: Verminderter Ausdruck von Emotionen (N=29)	$\rho = .354$, $p = 0.059$
SOPS: Skalensumme Desorganisierter Symptome (N=29)	$r = .331$, $p = 0.080$
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=29)	$r = .393^*$, $p = 0.035$
SVF-singulär: 12. Vermeidung	
MADRS (N=34)	$r = .336$, $p = 0.052$
SPI-A B1: Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (N=33)	$\rho = .550^{**}$, $p = 0.001$
SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken (N=33)	$\rho = -.304$, $p = 0.085$
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=33)	$\rho = .299$, $p = 0.091$
SOPS N6: Verminderung des Funktionsniveaus (N=32)	$\rho = .515^{**}$, $p = 0.003$
SOPS: Negativsymptomatik (N=32)	$r = .387^*$, $p = 0.029$
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=32)	$r = .321$, $p = 0.073$
PANSS N6: Mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache (N=32)	$\rho = .306$, $p = 0.089$

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
PANSS: Skalensumme Positivsymptomatik (N=32)	$\rho = .315$, $p = 0.079$
SVF-negativ: 13. Flucht	
SPI-A: Summe aus neun prädikativen Basissymptomen (N=33)	$r = .354^*$, $p = 0.043$
SPI-A B1: Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit zu spalten (N=33)	$\rho = .379^*$, $p = 0.030$
SPI-A C5: Störungen der expressiven Sprache (N=33)	$\rho = .303$, $p = 0.087$
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=33)	$\rho = .441^*$, $p = 0.010$
SOPS: Skalensumme Positivsymptome (N=33)	$r = .306$, $p = 0.083$
SOPS: Skalensumme desorganisierte Symptome (N=32)	$r = .307$, $p = 0.087$
PANSS N3: Mangelnder affektiver Rapport (N=32)	$\rho = -.358^*$, $p = 0.044$
SVF-negativ: 14. Soziale Abkapselung	
SPI-A C3: Gedankenblockaden (N=34)	$\rho = .306$, $p = 0.079$
SVF-negativ: 15. Gedankliche Weiterbeschäftigung	
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=33)	$\rho = .294$, $p = 0.097$
SOPS: Skalensumme desorganisierte Symptome (N=32)	$r = .359^*$, $p = 0.044$
PANSS P5: Größenideen (N=32)	$\rho = .298$, $p = 0.098$
SVF-negativ: 16. Resignation	
MADRS (N=34)	$r = .354^{**}$, $p = 0.007$
SOPS N2: Antriebsschwäche (N=32)	$r = .377^*$, $p = 0.034$
SOPS: Skalensumme generelle Symptome (N=32)	$r = .484^{**}$, $p = 0.005$
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=32)	$r = .353^{**}$, $p = 0.009$
SVF-negativ: 17. Selbstbemitleidung	
MADRS (N=34)	$r = .342^*$, $p = 0.048$
SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken (N=33)	$r = .305$, $p = 0.084$
SIPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung (N=33)	$r = .332$, $p = 0.059$
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=33)	$\rho = .384^*$, $p = 0.027$
SOPS N2: Antriebsschwäche (N=32)	$r = .472^*$, $p = 0.006$
SOPS N3: Verminderter Ausdruck von Emotionen (N=32)	$\rho = .375^*$, $p = 0.034$
SOPS N4: Vermindertes Erleben von Emotionen und Selbst (N=32)	$\rho = .351^*$, $p = 0.049$
SOPS: Skalensumme negativer Symptome (N=32)	$r = .306$, $p = 0.089$
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=32)	$r = .323$, $p = 0.071$
SVF-negativ: 18. Selbstbeschuldigung	
MADRS (N=34)	$r = .305$, $p = 0.080$
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=33)	$\rho = .359^*$, $p = 0.040$
SOPS: Skalensumme positiver Symptome (N=33)	$r = .330$, $p = 0.061$

Prodromalsymptome	r bzw. ρ, p-Wert
SOPS N3: Verminderter Ausdruck von Emotionen (N=32)	$\rho = .396^*$, p = 0.025
SOPS: Skalensumme desorganisierte Symptome (N=32)	r = .344, p = 0.054
SOPS: Skalensumme generelle Symptome (N=32)	r = .326, p = 0.069
SOPS: Summe über alle Skalen (P, N, D, G) (N=32)	r = .412* , p = 0.019
PANSS N1: Affektverflachung (N=32)	r = .308, p = 0.086
SVF-singulär: 19. Aggression	
SPI-A C5: Störungen der expressiven Sprache (N=32)	$\rho = .301$, p = 0.094
SOPS P4: Abweichungen in der Wahrnehmung (N=32)	r = .299, p = 0.097
SOPS P5: Konzeptuelle Desorganisation (N=32)	$\rho = .363^*$, p = 0.041
SOPS: Skalensumme positiver Symptome (N=31)	r = .389* , p = 0.028
SOPS N3: Verminderter Ausdruck von Emotionen (N=31)	$\rho = .316$, p = 0.083
PANSS P1: Wahnhafte Ideen (N=31)	$\rho = .313$, p = 0.086
SVF-singulär: 20. Pharmakaeinnahme	
SPI-A C2: Interferenz emotional neutraler Gedanken (N=34)	$\rho = .343^*$, p = 0.047
SPI-A O10: Motorische Blockierung (N=33)	$\rho = .417^*$, p = 0.016
SOPS: Skalensumme positiver Symptome (N=34)	r = .360* , p = 0.036
SOPS N2: Antriebsschwäche (N=33)	r = .306, p = 0.083
PANSS P4: Erregung (N=33)	$\rho = .396^*$, p = 0.022