

# **Interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität unter Berücksichtigung biologischer Mechanismen**

**Kumulative Arbeit**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde**

**der**

**Philosophischen Fakultät**

**der**

**Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

**vorgelegt von**

**Thomas Plieger**

**Bonn 2018**

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

**Zusammensetzung der Prüfungskommission:**

PD Dr. Michael Kavšek  
*(Vorsitzender)*

Prof Dr. Martin Reuter  
*(Betreuer und Gutachter)*

Prof Dr. Henning Gibbons  
*(Gutachter)*

PD Dr. Ina Grau  
*(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)*

Datum der mündlichen Disputation: 15.12.2017

## **Danke!**

Ich danke meinem wissenschaftlichen Mentor und Doktorvater Martin Reuter, der mich schon früh im Studium, aber natürlich maßgeblich in den letzten Jahren sowohl fachlich gefördert als auch stets persönlichen Beistand geleistet hat. Dazu gehörten immer wieder Ermutigungen und sehr lehrreiche Unterstützung bei Rückschlägen und Verzögerungen, aber auch viele persönliche Gespräche, die unser Verhältnis gestärkt und facettenreich gemacht haben.

Neben Martin Reuter möchte ich auch den Kollegen und Ex-Kollegen Andrea Felten, Christian Montag, Sebastian Markett, Gesine Voigt, Nadja Deris, Thomas Grünhage, Jessica Glaubig und Sarah Schult für fachlichen Austausch, Unterstützung bei den Laboranalysen und viele kurzweilige Mittagspausen danken. Besonderer Dank für seine Unterstützung gilt meinem langjährigen Kollegen Martin Melchers, mit dem ich viele Jahre ein Büro und viele Projekte teilen durfte.

Weiterhin danke ich meinen Schwestern Mayo, Steffi und Daggi und meinen Eltern Monica und Johann Plieger dafür, dass sie immer für mich da waren und sind und sich für mich und meine Probleme interessiert haben. Besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir auf dem langen Weg meiner Ausbildung immer alles ermöglicht haben und mit viel Liebe und auch einigen Anstößen bewirkt haben, dass ich heute der bin, der ich bin. Auch wenn dieser kurze Abschnitt hier nicht im Ansatz ausreicht, Euch meine Dankbarkeit auszusprechen: DANKE! Neben meiner Familie möchte ich auch meiner Freundin Vicky danken, die mich bis heute jeden Abend fragt, wie mein Tag war und sich stets für mich und meine Arbeit interessiert und mir viel Unterstützung, Halt und positive Energie gibt. Danke, dass Du da bist!

Ich danke auch meinen langjährigen Freunden (Anna, Basti, Bene, Daniel, Jochen, Julien, Noemi, Patrick, Simon, Sören, Tim und Yannik, um nur einige zu nennen) und Gaby Siebert dafür, viele Mittagspausen, Abende und Wochenenden so mit mir verbracht zu haben, dass ich am nächsten Tag wieder Kraft, Motivation und manchmal auch wieder eine andere Sicht auf meine Arbeit und meine Forschung hatte.

Schlussendlich danke ich all meinen Versuchsleitern und Probanden, die meine Forschung in den letzten Jahren unterstützt und mit vorangetrieben haben und in Teilen auch namentlich als Co-Autoren in den Publikationen erwähnt sind.

## Zusammenfassung

Das klassische Stresskonstrukt setzt sich aus einem Stressor, dessen subjektiver Bewertung und der folgenden Stressreaktion zusammen. Die Stressreaktion beinhaltet Prozesse, die den Organismus auf verschiedenen Ebenen temporär beeinflusst. Es finden sich sowohl Veränderungen im Cortisolspiegel als auch in der sympathischen Erregung, die sich auf kognitive und affektive Funktionen auswirken. Der Einfluss von kurzfristigem oder länger persistierendem Stress auf diese Funktionen ist jedoch bisher weder für die Vorhersage kognitiver Leistungsfähigkeit noch in Bezug auf die Vorhersage affektiver Veränderungen bis hin zu Pathologien abschließend geklärt. Die vorliegende kumulative Dissertation versucht, die im nahezu gesamten Feld der Stressforschung herrschenden Inkonsistenzen zumindest in Teilen aufzulösen, indem individuelle Unterschiede in der Stressreaktivität als moderierende Variable für den Zusammenhang zwischen Stress und den beschriebenen Funktionen berücksichtigt werden.

Hierfür wurden im Rahmen dieser Dissertation sechs Studien durchgeführt, die zum einen untersuchen, ob Stress auch ohne folgende endokrine Antwort einen Einfluss auf kognitive Leistungsfähigkeit hat oder ob der Einfluss von Stress auf ebendiese Variable durch einen steigenden Cortisolspiegel vermittelt wird. Darüber hinaus wird ein möglicher Einfluss der Aufgabenschwierigkeit auf die Performanz unter Stress untersucht. In einer Folgestudie wird als weiterer interindividueller Faktor genetische Variation auf Cortisolrezeptorpolymorphismen integriert. Außerdem wird ein moderierender Einfluss genetischer Variation auf die sympathische Reaktivität bei emotionalem Stress und die individuelle Steuerbarkeit dieser Reaktivität untersucht. Hier wird auch der Einsatz selbstberichteter Stressverarbeitungsstrategien als weitere individuelle Variable zur Erklärung von Unterschieden in der sympathischen Stressreaktivität hinzugezogen. Zuletzt werden in großen Stichproben berufstätiger Personen und depressiver Patienten Folgen von chronischem Stress hinsichtlich der affektiven Störungen Depression und Burnout untersucht und mit Persönlichkeit assoziiert.

Die Ergebnisse zeigen über alle Studien dieser Dissertation hinweg, dass individuelle Unterschiede in der Stressreaktivität, in überdauernden Traits wie Persönlichkeit oder im habituellen Einsatz bestimmter Stressverarbeitungsstrategien unbedingt beachtet werden sollten, wenn der Zusammenhang zwischen Stress und affektiven oder kognitiven Variablen untersucht wird. Der Einbezug interindividueller Variabilität könnte helfen, das bisher sehr inkonsistente Bild über die Auswirkungen von Stress zu verstehen und zu deuten. In der Folge öffnet die Beachtung interindividueller Unterschiede Einblicke in neue Möglichkeiten der therapeutischen Intervention. Hier eignet sich beispielsweise das Wissen darum, ob Träger eines

bestimmten Genotyps auf einem Polymorphismus stärker auf emotionalen Stress reagieren oder schlechter in der Regulation des empfundenen Stresses sind, für gezieltes Training in der Regulation von sympathischer Erregung.

## Vorangehende Anmerkung

Die vorliegende kumulative Dissertationsschrift hat nach der initialen Begutachtung und Disputation noch Änderungen erfahren. Der Grund hierfür ist, dass mich zwischen dem Zeitpunkt der Disputation am 15.12.2017 und der Veröffentlichung der Dissertation ein Hinweis eines Fachkollegen erreichte, dass die Cortisolwerte der jüngst veröffentlichten Publikation (Plieger, T., Felten, A., Splittgerber, H., Duke, É., & Reuter, M. (2018). *The role of genetic variation in the glucocorticoid receptor (NR3C1) and mineralocorticoid receptor (NR3C2) in the association between cortisol response and cognition under acute stress. Psychoneuroendocrinology, 87, 173-180*; in der vorliegenden Arbeit Studie 2) ungewöhnlich hoch seien. Leider wurde dies im Laufe des Reviewprozess weder von mir oder den Co-Autoren, noch von den Gutachtern der entsprechenden Publikation registriert. Dies könnte vor allem daran liegen, dass die in der Literatur berichteten Cortisolwerte – in Abhängigkeit der verwendeten Messmethode - massiven Schwankungen von bis zu 250% (Miller et al., 2013a) unterworfen sind, sodass solch hohe Cortisolwerte in einzelnen Fällen durchaus auftreten können. Den Hinweis haben die Co-Autoren und ich dennoch zum Anlass genommen, die berichteten Daten einer intensiven Prüfung zu unterziehen: Tatsächlich überschritten viele Werte das im Manual des Testkits angegebene 95% Konfidenzintervall. Nach mehreren systematischen Testanalysen liegt der Schluss nahe, dass einige der im Testkit enthaltenen Kalibranten eine fehlerhafte Konzentration aufwiesen, was zu einer Überschätzung der Cortisolwerte in unserer Stichprobe führte. Aus diesem Grund wurden Reanalysen mithilfe einer anderen Messmethode und unter Verwendung neuer Reagenzien durchgeführt. Die sich daraus ergebenden Änderungen betreffen neben der genannten Studie 2 auch die Ergebnisse der Studie 1 (Plieger, T., Felten, A., Diks, E., Tepel, J., Mies, M., & Reuter, M. (2017). *The impact of acute stress on cognitive functioning: a matter of cognitive demands?. Cognitive neuropsychiatry, 22, 69-82*), da in dieser in Teilen die gleiche Stichprobe zugrundeliegt. Mit den neuen, korrigierten Cortisolwerten wurden die Analysen der auf Basis dieser Stichprobe veröffentlichten Publikationen (Studie 1 und Studie 2) wiederholt. Während sich in Studie 2 lediglich die Kennwerte ändern, die Kernergebnisse jedoch die gleichen bleiben, ergeben sich nach der Reanalyse für Studie 1 auch qualitative (inhaltliche) Änderungen. Für beide Publikationen wurde inzwischen ein Corrigendum verfasst und von den jeweiligen Journalen zur Veröffentlichung akzeptiert.

Um dem Leser volle Transparenz zu gewährleisten, habe ich - in Absprache mit der Prüfungskommission – entschieden, in den Beschreibungen der Studien 1 (Kapitel 3.1) und 2

(Kapitel 3.2) die sich nach der Reanalyse ergebenden Ergebnisse zu berichten. Sowohl die ursprünglichen Publikationen als auch die entsprechenden Corrigenda finden sich im Anhang. Zwar konnten die Befunde von Studie 1 nicht aufrechterhalten werden, aber trotz dieser Negativbefunde bildet die Studie ein zentrales Element des Forschungsprogramms, das Inhalt meiner kumulativen Promotion ist. Die restlichen vier Publikationen, die die Grundlage dieser Dissertation bilden, entstammen anderen Projekten mit anderen Stichproben und bleiben daher von den beschriebenen Änderungen sowohl inhaltlich als auch in der Form unberührt.

Eine schriftliche Kenntnisnahme der vier Kommissionsmitglieder über die zwischen der initialen Einreichung und der Veröffentlichung der Dissertation gemachten Änderungen liegt dem Prüfungsamt für Promotionen an der Philosophischen Fakultät der Uni Bonn vor. In diesem Zusammenhang wurden auch die Gutachten des Erst- und Zweitprüfers angepasst und dem Prüfungsamt zugesandt.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
2. Stress .....	11
2.1 Die Stressreaktion .....	12
2.1.1 Die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden Achse .....	13
2.1.2 Die sympathische Stressreaktion .....	15
2.1.3 Molekulargenetische Grundlagen der Stressreaktion .....	17
2.2 Stressverarbeitung .....	23
2.3 Akuter und chronischer Stress .....	27
2.4 Stress und kognitive Funktionen.....	33
3. Untersuchungen und Ergebnisse .....	36
3.1 Studie 1: Der Einfluss von akutem Stress auf kognitive Funktionen: Eine Frage der Aufgabenschwierigkeit?.....	36
3.2 Studie 2: Der Einfluss genetischer Variationen des Glukokortikoidrezeptorgens (NR3C1) und des Mineralokortikoidrezeptorgens (NR3C2) auf den Zusammenhang zwischen Cortisolreaktivität und kognitiver Leistungsfähigkeit unter akutem Stress.....	43
3.3 Studie 3: Der Serotonintransporterpolymorphismus (5-HTTLPR) und Stressverarbeitungsstrategien beeinflussen erfolgreiche Emotionsregulation in einer akuten Stresssituation: Peripherphysiologische Evidenz.....	48
3.4 Studie 4: Der 5-HTTLPR und Persönlichkeit: Antwortstil als neuer möglicher Endophänotyp für Ängstlichkeit.....	53
3.5 Studie 5: Life Stress als potenzieller Risikofaktor für Depression und Burnout.....	55
3.6 Studie 6: Die Abgrenzung zwischen Burnout und Depression in Abhängigkeit der Persönlichkeit.....	59
4. Diskussion.....	62
4.1 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse .....	62
4.2 Kritik und Ausblick.....	66
5. Literaturverzeichnis.....	70
6. Anhang .....	91



## 1. Einleitung

„Stress“ – dieser Begriff begegnet uns beinahe täglich in den Medien und auch im Alltag. Viele Personen, die man nach ihrem Befinden fragt, antworten, sie hätten Stress. Burnout, höchstwahrscheinlich eine Folge von lang andauerndem und schlecht reguliertem Stress, ist seit einigen Jahren höchst präsent in der Forschung vieler Fachbereiche, findet sich regelmäßig in der Boulevard-Presse und mittlerweile kennt wohl auch fast jeder jemanden, der schon mal einen „Burnout“ hatte und diesen auf seinen Stress schiebt. Dabei wissen die wenigsten Laien, dass Stress nicht zwingend etwas Schlechtes sein muss, auch wenn dieses Wissen sich zumindest implizit immer wieder im Alltag findet: Es gibt immer den Kollegen oder Freund, der bei jeder Deadline mit dem Kommentar „Unter Druck arbeite ich am besten“ bis zum Schluss wartet und erst dann wirklich anfängt, sich um die anstehende Aufgabe zu kümmern. Und vielleicht ist auch das ein entscheidender Unterschied zwischen den Spielern des FC Bayern und jenen anderer Vereine: Jedes Jahr hört man in Interviews und sieht auch meist auf dem Spielfeld, dass diese Mannschaft vor allem dann ihre beste Leistung abrufen, wenn es in die K.O.-Phase der Wettbewerbe geht und der Erfolgsdruck besonders groß wird. Andere Personen wiederum legen sehr viel Wert darauf, gut vorbereitet zu sein und nicht in Zeitnot zu geraten, weil sie mit Stress nicht gut umgehen können und ihre Performanz darunter leidet. Es zeigt sich also im Alltag, dass Menschen sich darin unterscheiden, wie sie unter Stress funktionieren und welche Strategien sie anwenden, um mit Stress umzugehen. Darüber hinaus stellt sich jedoch auch die Frage, welche anderen Faktoren als die Person selbst eine Rolle spielen, wenn es darum geht, den Einfluss von Stress auf die Leistungsfähigkeit zu beurteilen. Beispielsweise scheint es einen Unterschied zu machen, welche Art von Leistung zu erbringen ist, wenn Personen unter Stress stehen. Während vor allem jüngere Unternehmen, in denen kreativ gearbeitet wird, versuchen, den Arbeitsplatz zur Wohlfühlzone zu machen und fast schon spielerisch zu gestalten, wird in weniger anspruchsvollen und monotoneren Jobs noch immer unter Druck und mit starker sozialer Kontrolle gearbeitet. Implizit wächst also offensichtlich auch in der Unternehmenswelt bereits seit einigen Jahren die Erkenntnis, dass Stress je nach Aufgabenkomplexität verschieden wirken kann. Bleibt empfundener Stress über längere Zeit bestehen, können verschiedene psychopathologische Symptome auftreten, die sich häufig in einer Angststörung, einer Depression oder – wie oben beschrieben – in einem Burnout verdichten. Neben den damit einhergehenden kognitiven Einschränkungen und der verminderten Leistungsfähigkeit ist bei diesen Syndromen natürlich maßgeblich der Affekt betroffen. Auch bei chronischem Stress finden sich jedoch durchaus Unterschiede zwischen Menschen: Während eine Frau Merkel mit langen Arbeitstagen, viel Kritik und großer Verantwortung gut zurechtzukommen scheint, wurde

der Skisprung-Weltmeister Sven Hannawald Mitte der 2000er durch Druck psychisch krank und beendete wenig später seine Karriere.

In der vorliegenden kumulativen Dissertation soll es darum gehen, interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität und dem Umgang mit Stress näher zu untersuchen und – unter anderem unter Zuhilfenahme biologischer Maße – zu ergründen, welche Faktoren für die Vorhersage sowohl kognitiver als auch affektiver Phänotypen unter Stress eine modulierende Rolle spielen. Hierfür wird in der Folge zunächst das Stresskonstrukt näher erläutert, bevor die zugrundeliegenden sechs Studien dieser kumulativen Arbeit beschrieben und diskutiert werden.

In den ersten beiden Studien wurde der Einfluss von akutem Laborstress auf die kognitive Performanz gemessen und untersucht, inwieweit interindividuelle genetische Variation diesen Zusammenhang moderiert. Die dritte Studie beschäftigt sich mit genetischen Unterschieden in der Stressregulation in emotional herausfordernden Situationen. Als vierte Studie folgt ein methodischer Einschub, in dem mit dem Antwortstil auf eine relativ alte Methode zurückgegriffen wird, der sich in unserer Studie durch einen Polymorphismus vorhersagen ließ und als implizites Maß für negative Emotionalität und Stressanfälligkeit dienen könnte. Mit den letzten beiden Studien wird ein Bezug zur Psychopathologie hergestellt, indem die Folgen von chronischem Stress in Abhängigkeit von Persönlichkeit (Studie 6) und Umweltereignissen (Studie 5) untersucht werden. Es folgen eine abschließende Diskussion der eigenen empirischen Studien und ein Ausblick auf die künftige Stressforschung.

## 2. Stress

Das Stresskonstrukt wurde maßgeblich von der Forschung Hans Selyes geprägt (Selye & Collip, 1936), dessen Ideen und empirische Ergebnisse noch großen Einfluss auf die heutige Stressforschung nehmen (Goldstein & Kopin, 2007; Szabo, Tache & Somogyi, 2012). Er definierte Stress als die unspezifische Antwort des Organismus auf eine Störung des homöostatischen Gleichgewichts (Selye & Fortier, 1950). Somit ist Stress jedwede Situation, die das Individuum zu einer wie auch immer gearteten Anpassungsleistung zwingt (McEwen, 1998). Auch wenn im Alltagsverständnis mit „Stress“ meist die Stressreaktion gemeint ist, besteht das Konstrukt genau genommen aus drei konsekutiven Komponenten (vgl. Lazarus, 1993). Zum einen interagiert das Individuum stetig mit seinem Reizumfeld. Diese Interaktion ist in vielen Fällen durch einen Anforderungscharakter der Umwelt an das Individuum gekennzeichnet und stellt somit einen potenziellen Stressor dar. Dabei ist es unerheblich, ob der Reiz tatsächlich vorhanden oder nur vorgestellt ist (Schneiderman, Ironson & Siegel, 2005). Nach Janke (1974) lassen sich Stressoren in fünf Gruppen unterteilen: Äußere Stressoren wie Lärm oder auch offenkundige Gefahrensituationen, Behinderung bei der Befriedigung primärer Bedürfnisse wie beispielsweise Schlafentzug oder Hunger, Leistungsstressoren, soziale Stressoren und Konflikte wie beispielsweise Entscheidungszwang in unsicheren Situationen. Zweitens interpretiert das Individuum seine Umwelt. Zum Stressor wird ein Reiz also erst, wenn er vom Individuum auch als solcher bewertet wird (Lazarus, 1993). Das Empfinden von Stress ist somit stets subjektiv und abhängig von der Wahrnehmung der Person. Im dritten Schritt kommt es schließlich zu einer Auslenkung des physischen und psychischen Gleichgewichts, was als Stressreaktion bezeichnet wird (Teichner, 1968; siehe Kap. 3.1). Infolge der Stressreaktion kommt es zu Bewältigungsversuchen des Individuums, die unter dem Begriff „Coping“ subsumiert (Carver, Scheier & Weintraub, 1989) und in Kapitel 3.2 näher erklärt werden.

Die drei genannten Komponenten des Stresskonstrukts und das darauf folgende Coping finden sich auch in einem der prominentesten Stressmodelle wieder – dem transaktionalen Stressmodell von Richard Lazarus (1966). Als transaktional bezeichnet Lazarus seinen Ansatz vor allem, weil er postuliert, dass Stress weder der Person inhärent noch ein Charakteristikum der Umwelt respektive einer bestimmten Situation sein könne, sondern sich immer aus der Interaktion dieser beiden Faktoren ergebe (Lazarus & Folkman, 1987; Lazarus, 1990). Reize oder Stressoren erzielen also in Anhängigkeit individueller und kontextueller Eigenschaften verschiedene Auswirkungen. Das transaktionale Stressmodell geht zunächst davon aus, dass die Umwelt mit der Gesamtheit ihrer Reize wahrgenommen wird. Dies geschieht aber nur bis zu einem gewissen Grad, sodass die (selektive) Wahrnehmung der Umwelt bereits von Anfang an

durch die Person gefärbt ist. Wird nun ein Reiz verarbeitet, geschieht dessen erste Beurteilung, indem er als positiv, negativ oder irrelevant klassifiziert wird. Diesen Schritt nennt Lazarus *primary appraisal*. Wird ein Reiz als potenzieller Stressor – also als gefährlich – eingestuft, entscheidet das Individuum in einer tiefergehenden Verarbeitung, dem *secondary appraisal*, ob es sich der erfolgreichen Bewältigung dieses Reizes gewachsen fühlt oder nicht. Im Falle selbsteingeschätzt ausreichender Ressourcen empfindet die betroffene Person keinen Stress, sondern sieht diesen Stimulus schlicht als bewältigbare Herausforderung. Sollte die Person sich die erfolgreiche Bewältigung dieses Reizes jedoch nicht zutrauen, so empfindet sie nach Lazarus Stress. Dem empfundenen Stress folgt in seinem Modell nun das Coping. Lazarus bezieht den Begriff transaktional neben dem oben genannten Punkt der Person-Umwelt-Interaktion auch auf sein prozessuales und hoch dynamisches Verständnis von Stress (Lazarus & Folkman, 1987; Lazarus, 1990). Er geht in seinem Modell nämlich davon aus, dass es nach dem Coping zu einer abschließenden Bewertung des Stressors und seiner Folgen kommt. Diese Bewertung führt dazu, dass der Reiz beim erneuten Auftreten entsprechend anders wahrgenommen wird. Wenn die betreffende Person also nach der Stressreaktion bemerkt, dass sie durchaus in der Lage war, mit dem Stressor umzugehen, wird der gleiche Reiz beim nächsten Mal wahrscheinlich eine schwächere Stressreaktion auslösen, respektive schon einen Schritt vorher als weniger bedrohlich wahrgenommen werden. Denkbar ist nach diesem Modell auch, dass ein initial als harmlos empfundener Reiz eine negative Konsequenz nach sich zieht und somit beim nächsten Auftreten als bedrohlich wahrgenommen wird und eine stärkere Stressreaktion auslöst. Neben der subjektiven – und damit interindividuell unterschiedlichen – Wahrnehmung und dem situativen Kontext spielt also auch die individuelle Lerngeschichte eine Rolle bei der Bewertung eines Stressors. Bei der in dieser Arbeit erfolgenden psychologischen Betrachtung des Phänomens Stress sollen die physikalischen Einflussgrößen jedoch nicht gänzlich unterschlagen werden: Auch Dauer, Intensität und Häufigkeit beeinflussen die Bewertung eines Reizes (Evans & Cohen, 1987).

Wird ein Reiz nach eingehender Beurteilung nun als Stressor bewertet, kommt es zur Stressreaktion, die im Folgenden näher beschrieben wird.

### **2.1 Die Stressreaktion**

Nach Selye und Fortier (1950) handelt es sich bei der Stressreaktion um eine generalisierte Anpassungsfunktion, die hinsichtlich der Reize recht unspezifisch und immer nahezu identisch ist. Ziel der Stressreaktion ist das Erhöhen der Überlebenschancen und sie erfolgt auf

neuronaler, endokriner und immunologischer Ebene (Purves et al., 2008). Die Stressreaktion lässt sich vor allem in die Prozesse zweier biologischer Systeme unterteilen. Zum einen kommt es zu einer sekundenschnellen Reaktion des sympathischen Nervensystems, zum anderen wird die neuroendokrine Stressachse aktiviert (Chrousos & Gold, 1992; Ramey & Goldstein, 1957). Beide Systeme dienen dazu, den Organismus zu mobilisieren und Energie für die Bewältigung des Stressors bereitzustellen (Sapolsky, 2000).

### *2.1.1 Die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinden Achse*

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HPA-Achse, engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis) ist einer der beiden zentralen Modulatoren der körperlichen Stressreaktion und besteht aus einer Signalkaskade über die drei namensgebenden Organe hinweg (vgl. Tsigos & Chrousos, 2002). Wirkt ein Stressor auf den Organismus ein, kommt es zur Ausschüttung des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH) aus dem paraventriculären Hypothalamus. Die Erhöhung des CRH Spiegels hat eine hypophysäre Ausschüttung des adenocorticotropen Hormons (ACTH) in die Blutbahn zur Folge. Gelangt das ACTH zur Nebenniere<sup>1</sup>, geschieht hier der finale Schritt der HPA-Achsen-Kaskade. In der zona fasciculata – der mittleren Schicht der Nebennierenrinde – wird das wichtigste humane Stresshormon Cortisol produziert und bei erhöhtem ACTH-Spiegel sezerniert.

Cortisol (oder auch Hydrocortison) wird aus Cholesterin synthetisiert und ist somit ein zur Unterklasse der Glukokortikoide gehörendes Steroidhormon<sup>2</sup> (Simpson & Waterman, 1988). Wird es nun ausgeschüttet, wirkt Cortisol diffus über die Blutbahn und bindet an Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren, die ihrerseits als Transkriptionsfaktoren fungieren und Einfluss auf die Genexpression nehmen (Joëls & de Kloet, 1994). Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus lassen sich Effekte der HPA-Achsenaktivierung respektive der Cortisolsekretion erst nach einigen Minuten feststellen. Die meisten Funktionen, die Cortisol über seine Rezeptoren ausfüllt, dienen der Bereitstellung von Energiereserven, die den

---

<sup>1</sup> Die Nebennieren sind auf den oberen Polen der Nieren lokalisiert und mitverantwortlich für die Steuerung des Hormonhaushaltes. Sie teilen sich auf in das Nebennierenmark, wo vor allem Adrenalin und Noradrenalin hergestellt werden, und die Nebennierenrinde, die für die Synthese von Steroidhormonen zuständig ist. Die Nebennierenrinde besteht neben der zona fasciculata aus der äußeren, zona glomerulosa genannten Schicht und der innersten Schicht, der zona reticularis. Die zona glomerulosa synthetisiert Mineralokortikoide, während die zona reticularis maßgeblich Androgene bildet (vgl. Thomas, 2013).

<sup>2</sup> Zur Bildung von Cortisol wird zunächst Pregnenolon in den Mitochondrien gebildet, das am endoplasmatischen Reticulum zu Progesteron umgewandelt wird. Über die Enzyme 17a-Hydroxylase, 21-Hydroxylase und 11b-Hydroxylase wird das Progesteron über zwei Zwischenprodukte (17a-Hydroxyprogesteron und 11-Deoxycortisol) schließlich zu Cortisol synthetisiert (Hanukoglu, 1992).

Organismus bei der Bewältigung des Stressors unterstützen sollen (Brillon, Zheng, Campbell & Matthews, 1995). So wirkt Cortisol beispielsweise auf die Glukoneogenese, indem es den Kohlenhydratstoffwechsel anregt. Die dazu benötigten Aminosäuren werden aus dem Abbau von Proteinen gewonnen (Seubert, 1967). Langfristig kann dies zu einer Reduktion von Muskelmasse und dem Abbau von Strukturproteinen führen, was das Risiko für Osteoporose erhöhen und die Wundheilung verzögern kann (Schedlowski & Tewes, 1996). Weiterhin können bei chronisch erhöhtem Cortisolspiegel bei Kindern Wachstumsstörungen auftreten (Martinelli & Moreira, 1994). Durch den erhöhten Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel steigt der Zuckergehalt im Blut, was eine erhöhte Leistungsfähigkeit des Individuums zur Folge hat. Der erhöhte Blutzuckerspiegel bewirkt außerdem die Anregung der Magensaftproduktion, die Vasokonstriktion und die Hemmung von Wasserausscheidung und Proteinsynthese (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003). Hier kann es bei chronisch überhöhtem Cortisolspiegel langfristig zu Magengeschwüren kommen (siehe Kap. 3.3). Als Steroidhormon durchquert Cortisol auch die Blut-Hirn-Schranke und moduliert somit ebenfalls zentralnervöse Prozesse (Lupien, Maheu, Tu, Fiocco & Schramek, 2007). Beispielsweise bewirkt Cortisol eine Steigerung der taktilen, akustischen, olfaktorischen und gustativen Wahrnehmung (Klinke, Pape & Silbernagl, 2005), was evolutiv betrachtet in einer Gefahrensituation ebenfalls die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht. An dieser Stelle lässt sich bereits erahnen, dass das Stresserleben maßgeblich durch die subjektive Wahrnehmung gefärbt ist. Für das Immunsystem spielt Cortisol durch seine antiinflammatorische Wirkung ebenfalls eine Rolle (Song et al., 1999). Eine immunsuppressive Wirkung scheint auf den ersten Blick kontraintuitiv. Bedenkt man jedoch, dass eine Immunreaktion wie beispielsweise Fieber dem Körper sehr viel Kraft raubt, die dem Organismus nicht mehr anderweitig zur Verfügung steht, ist eine solche Wirkung durchaus sinnvoll. In hohen Dosen unterdrückt Cortisol auch den Aufbau lymphatischen Gewebes (Dougherty, Berliner, Schneebeli & Berliner, 1964), das durch die großen Ansammlungen von Lymphozyten eine wesentliche Rolle für die Initiation der Immunabwehr spielt. Diesen Umstand macht man sich bei Organtransplantationen zunutze (vgl. Taylor, Watson & Bradley, 2005). Nichtsdestotrotz kann das Zusammenspiel zwischen Cortisol und dem Immunsystem nicht generell beschrieben werden, sondern hängt von Art und Dauer des Stressors sowie dem betrachteten Bereich des Immunsystems ab (Seegerstrom & Miller, 2004). Neben den genannten Funktionen bewirkt Cortisol außerdem im Sinne eines negativen Feedbacks die Inhibition der CRH- und ACTH-Sekretion, um eine Übersteuerung des Körpers zu verhindern (Seasholtz, 2000). Abgesehen von der physischen – also durch einen Reiz ausgelöst – Wirkung des Cortisols folgt der Spiegel einem circadianen Rhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen und dem Nadir am späten Abend (de Weerth, Zijl & Buitelaar, 2003). So stellt der Körper dem Individuum genügend

Energie bereit, um den Alltag mit seinen Stressoren gut zu bewältigen. Über Nacht steigt das Cortisollevel wieder zu seinem morgendlichen Maximum. Unterbrochen wird der Rhythmus durch ultradiane Bursts, deren markantester die circa 30 Minuten nach dem Erwachen auftretende *Cortisol Awakening Response* darstellt (Fries, Dettenborn & Kirschbaum, 2009).

Den circadianen Veränderungen des Cortisolspiegels geht ein ebenfalls circadianer Verlauf des CRH voraus (Oster et al., 2006). Dieser geht wiederum zurück auf zeitliche Aktivitätsunterschiede der CRH synthetisierenden hypothalamischen Zellen (Saper, Scammell & Lu, 2005), die vor allem von den Neurotransmittern Dopamin und Serotonin gesteuert werden (Van den Pol & Tsujimoto, 1985): Während Dopamin eine inhibitorische Wirkung auf die CRH-Sekretion hat, wirkt Serotonin exzitatorisch. Somit ist die Aktivität der Stressachse auch signifikant geprägt von dopaminergem und serotonerger Aktivität, was eine Untersuchung dieser Systeme hinsichtlich individueller Stressreaktivität ebenfalls sinnvoll macht. Auch das CRH besitzt neben der cortisolfreisetzenden Wirkung eigene Funktionen, die die Stressresponse unterstützen. Zum einen wird durch verstärkte Amygdalaaktivität die hypophysäre CRH-Ausschüttung getriggert. Andererseits zeigt sich bei Injektionen von CRH Angstverhalten in Ratten und beim Menschen (Bear, Connors & Paradiso, 2007; Liang et al., 1992). Dies lässt auf eine enge Beziehung zwischen CRH und Angstverarbeitung schließen. Stützen lassen sich diese Befunde durch erhöhte CRH- und Cortisolwerte bei Angststörungen und Depressionen (Brown, Rush & McEwen, 1999; Young, Lopez, Murphy-Weinberg, Watson & Akil, 2000). Auch Panksepp (1998) postuliert einen Zusammenhang zwischen CRH und seiner Basisemotion *Panic*, die im Wesentlichen als stressvolles Erleben von Isolation eines Individuums definiert ist.

Sowohl CRH als auch Cortisol regen außerdem die Synthese und Expression von Noradrenalin und Adrenalin an (Herman, Ostrander, Mueller & Figueiredo, 2005; Korte, Bouws & Bohus, 1993; Wurtman, Pohorecky & Baliga, 1972), was für die sympathische Stressreaktion eine außerordentliche Rolle spielt. Im Zusammenhang mit der sympathischen Aktivierung sorgt CRH des Weiteren für eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Sexualverhaltens (Tsigos & Chrousos, 2002).

### 2.1.2 Die sympathische Stressreaktion

Die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Stressreaktion wurde von Selye weitestgehend vernachlässigt. Dennoch kommt diesem System eine sehr zentrale Rolle zu, da es – zusammen mit dem Parasympathikus – für die Aufrechterhaltung der bereits erwähnten Homöostase verantwortlich ist (Jänig, 2008). Bei Aktivierung des Hypothalamus und Sekretion

von CRH wird parallel zur HPA-Achsenaktivierung auch die sympathische Aktivität hochgefahren (Chrousos, 2009). Durch die sympathische Aktivierung wird der Organismus in Leistungsbereitschaft versetzt, indem das Herz-Kreislaufsystem beschleunigt wird und sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz ansteigen. Unterstützend wirkt dabei das Vasopressin, das wie das CRH ebenfalls vom paraventriculären Hypothalamus ausgeschüttet wird (Gibbs, 1986). Die sympathische Stressreaktion umfasst außerdem das Weiten der Pupillen, einen verringerten Speichelfluss und die Piloerektion (Robert-McComb & Young, 2012). Zur weiteren Verfügbarmachung von Energie wird die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark gesteigert (Tapryal & Mukhopadhyay, 2015). Durch die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin werden Verdauungsfunktionen und der Aufbau von Proteinen gehemmt (Konturek, Konturek, Pawlik & Brzozowski, 2004), wohingegen die Blutgerinnung zunimmt (Von Känel & Dimsdale, 2000). Anders als bei den inneren Organen werden die Blutgefäße der Skelettmuskulatur erweitert und die Kontraktionsfähigkeit des Herzens erhöht (Tank & Wong, 2015). Durch die lipolytische Wirkung des Adrenalins werden außerdem sehr schnell Energiereserven mobilisiert (Matthews, Pesola & Campbell, 1990). All diese Prozesse geschehen aufgrund der synaptischen Übertragung durch Rückenmarksneurone relativ schnell. So ist es vor allem der Sympathikus, der eine *fight-flight* Reaktion ermöglicht (Jansen, Van Nguyen, Karpitskiy, Mettenleiter & Loewy, 1995). Die *fight-flight* Reaktion bildet die entwicklungsgeschichtliche Grundlage der Stressreaktion: Begegnet ein Beutetier einem Fressfeind, stellt diese Interaktion einen Stressor dar, auf den das Tier mit Kampf- oder Fluchtverhalten reagieren muss (Steimer, 2002). Gray und McNaughton (2000) fügen diesen beiden Verhaltensweisen, die ursprünglich von Cannon (1915) postuliert wurden und auch Einfluss auf Hans Selyes Forschungsarbeiten nahmen (Goldstein & Kopin, 2007), in ihrer *Reinforcement-Sensitivity Theory* noch das *freezing*-Verhalten hinzu. Tendenzen zu Kampf-, Flucht- oder Erstarrungsverhalten finden sich heute noch und drücken sich beim Menschen vor allem in den Emotionen Angst, Furcht und Aggression aus, die häufig gemeinsam mit einer Stressreaktion auftreten (McNaughton & Corr, 2004). Da besonders für eine Flucht und für einen Kampf die größtmögliche Energie gebraucht wird, ist die Stressreaktion also – wie bereits erwähnt – in solch einem Moment hochadaptiv.

Ist die unmittelbare Gefahr, die vom Stressor ausgegangen ist, vorüber, wird der Parasympathikus aktiv, um den Organismus wieder in den Zustand der Homöostase zu bringen und aufgebrauchte Ressourcen wieder aufzubauen (Ulrich-Lai & Herman, 2009).



### 2.1.3 Molekulargenetische Grundlagen der Stressreaktion

Vor allem im Bereich der Funktionen und Prozesse der HPA-Achse findet sich bereits Evidenz, die eine genetische Prädisposition für die Stressreaktivität suggeriert (Kreek, Nielsen, Butelman & LaForge, 2005). Befunde aus der Zwillingsforschung bestätigen diese Annahme. So konnten beispielsweise Franz et al. (2010) die Erbllichkeit der tonischen HPA – Achsenaktivität aufzeigen. Auch für die Reaktivität der HPA – Achse infolge eines psychosozialen Stressors zeigt sich eine moderate Erbllichkeitsschätzung (Federenko, Nagamine, Hellhammer, Wadhwa & Wüst, 2004). Im Gegensatz zur sogenannten quantitativen Genetik, die – meist mithilfe von Zwillingsstudien – versucht, die Erbllichkeit verschiedener Phänotypen zu ermitteln, widmet sich die Molekulargenetik der spezifischeren Frage, welche Gene einen Einfluss auf entsprechende Phänotypen nehmen. Die Molekulargenetik ist deshalb ein interessanter Ansatz für die Persönlichkeitsforschung, weil hier zum einen Unterschiede zwischen Menschen auftreten (Feder, Nestler & Charney, 2009; Parasuraman & Jiang, 2012; Plomin, DeFries, Knopik & Neiderhiser, 2013) und diese Unterschiede sich zum anderen in vielen Fällen auf die Aktivität von Neurotransmitter- und endokrinologischen Systemen auswirken (Alberts, Bray & Lewis, 2015). Da sich auf der DNA (*deoxyribonucleic acid*) jedes Lebewesens der Bauplan sämtlicher Proteine befindet (Henderson, 2014), können Mutationen auf ihr Veränderungen der Aktivität von Neurotransmitter- oder Hormonsystemen bewirken (Wink, 2011). Diese Mutationen werden auch Polymorphismen genannt, wenn sie bei mindestens 1% der Bevölkerung auftreten (Karki, Pandya, Elston & Ferlini, 2015). Eine Mutation zeichnet sich im häufigsten Fall dadurch aus, dass es an einer Stelle des Genoms zu einem Basenaustausch kommt, sodass zwei oder mehr Genvarianten (Allele) an dieser Stelle auftreten. Ein Polymorphismus mit dem Austausch von nur einer Base nennt sich *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) (Aitken, Smith, Schwarz & Morin, 2004). Geschieht dieser Basenaustausch in einer Region, die für den Bau der Proteine abgelesen wird (ein sogenanntes Exon), und wird durch den Basenaustausch eine andere Aminosäure in das Protein eingebaut, kommt es zu funktionalen Veränderungen dieses Proteins, das beispielsweise einen Rezeptor oder einen Transporter darstellt (zum Beispiel Bilder et al., 2002). Je nach Ort der Mutation kann es auch zu Veränderungen in der Transkription kommen, sodass ein Genprodukt (also zum Beispiel ein Transporter oder ein Rezeptor) mehr oder weniger häufig exprimiert wird (zum Beispiel Reuter et al., 2016). Es gibt auch andere Arten von Mutationen, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind. So gibt es beispielsweise sogenannte Insertions-Deletions-Polymorphismen, die sich dadurch kennzeichnen, dass bestimmte Gensequenzen in den verschiedenen Genvarianten länger oder kürzer ausfallen, also eine bestimmte Anzahl von Basen fehlt oder hinzukommt (Weber et al., 2002). Die durch Polymorphismen hervorgerufenen Veränderungen führen zu Unterschieden in der Aktivität von

Botenstoffsystemen zwischen Trägern verschiedener Allelvarianten. Diese Unterschiede können unter anderem begründet sein durch Veränderungen in Produktion und Ausschüttung der Botenstoffe, durch beschleunigten oder verlangsamten Abtransport/Abbau aus dem synaptischen Spalt, durch Veränderungen der Rezeptoraffinität oder durch Interaktionen mit Auto- und Sekundärrezeptoren in Prä- und Postsynapse (beispielsweise Cheeran et al., 2008; Hariri et al., 2002; Rakvåg et al., 2005). Vereinfacht gesagt bewirken funktionale Polymorphismen Veränderungen der biochemischen oder neuronalen Systeme, die wiederum die Wahrnehmung und das Verhalten eines Menschen beeinflussen. Werden beispielsweise Gefahrensignale über einen bestimmten Neurotransmitter intensiver verarbeitet, so nimmt das Individuum Gefahrenreize vielleicht verstärkt wahr und wird in der Folge ein stärkeres Angstverhalten zeigen. So stellen interindividuelle molekulargenetische Unterschiede ein indirektes Maß für die Vorhersage von Verhalten dar. Im Gegensatz zu neueren molekulargenetischen Ansätzen (sog. *Genome Wide Association Studies*; Hirschhorn & Daly, 2005), die versuchen, das gesamte Genom respektive die Gesamtheit der auf dem Genom auftretenden Polymorphismen mit Phänotypen zu assoziieren, wird beim sogenannten Kandidatengenansatz (Tabor, Risch & Myers, 2002) theoriegeleitet vorgegangen, indem gezielt Polymorphismen untersucht werden, die aufgrund ihrer Funktionalität oder der Lage auf einem bestimmten Gen eine konzeptionelle Nähe zum untersuchten Phänotyp aufweisen.

Bei der Untersuchung der Stressreaktivität findet sich vor allem Evidenz für einen Einfluss der Gene NR3C1 und NR3C2 (De Rijk, 2009; De Rijk et al., 2006; Li-Tempel et al., 2016; van Leeuwen et al., 2011). Während das NR3C1 Gen, das sich auf dem 5. Chromosom auf dem langen Arm (5q31.3) befindet, für den Glukokortikoidrezeptor kodiert, enthält das NR3C2 Gen, lokalisiert auf 4q31.1, den Bauplan für den Mineralokortikoidrezeptor (De Rijk, 2009). Beide spielen eine wichtige Rolle bei der Signalweiterleitung, da Cortisol an diese Rezeptoren bindet und so die eigentlichen Effekte von Cortisol erst aktiviert werden (Joëls, Karst, De Rijk & de Kloet, 2008). Der Mineralokortikoidrezeptor (MR) ist dabei aufgrund seiner niedrigeren Aktivierungsschwelle besonders relevant für stressunabhängige Effekte von Cortisol (Reul, Van den Bosch & De Kloet, 1987; Rupprecht et al., 1993). Der Glukokortikoidrezeptor (GR) wird vor allem bei der physischen Anhebung des Cortisollevels aktiviert, da er eine geringere Ansprechbarkeit zeigt, und spielt eine wichtige Rolle für die negative Feedbackschleife der HPA - Achse (Spijker & van Rossum, 2012; ter Heegde, De Rijk & Vinkers, 2015).

Für das NR3C1 Gen wurden bereits mehrere SNPs identifiziert, die mit der Reaktivität der HPA-Achse (De Rijk, 2009) und stressassoziierten Psychopathologien wie zum Beispiel Depression (Schatzberg et al., 2014; van West et al., 2006) assoziiert wurden. Einer der prominentesten

SNPs auf dem NR3C1 Gen ist der BCL1 (rs42423247) Polymorphismus, bei dem ein G → C Basenaustausch vorliegt (Fleury et al., 2003). Für diesen SNP liegt Evidenz vor, dass das G - Allel mit einem geringeren stressinduzierten Cortisolanstieg assoziiert ist. Wüst et al. (2004) unterzogen ihre männlichen Probanden einem Stressparadigma und genotypisierten die Stichprobe für verschiedene Polymorphismen auf dem NR3C1 Gen. Hierbei zeigte sich, dass Träger des GG - Genotyps des BCL1 endokrinologisch weniger auf den Stressor reagierten als Personen mit mindestens einem C - Allel. Kumsta et al. (2007) replizierten diese Ergebnisse an Männern, fanden jedoch bei weiblichen Trägern der GG - Variante die höchsten Anstiege im Cortisol. Geschlechtseffekte sind in Stressstudien ein bekanntes Phänomen, seitdem Kirschbaum, Wüst und Hellhammer (1992) zeigten, dass es systematische Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der endokrinen Stressreaktivität gibt, die in Richtung einer höheren Reaktivität der Männer gehen. Innerhalb der Gruppe der Frauen zeigte sich allerdings ein Einfluss der menstrualen Zyklusphase und oraler Kontrazeptiva. Außer dem BCL1 Polymorphismus wurden noch weitere SNPs auf dem NR3C1 Gen identifiziert, die einen Einfluss auf die Aktivität der HPA - Achse nehmen können. De Rijk (2009) gibt in seinem Review einen Überblick über SNPs des NR3C1 Gen, die bereits häufiger untersucht wurden. Neuere Studien versuchen nun, einen kombinierten Einfluss dieser Genorte auf die Cortisolreaktivität festzustellen (zum Beispiel Li-Tempel et al., 2016). Polymorphismen lassen sich miteinander kombiniert betrachten, wenn sie häufig zusammen vererbt werden. Treten also bestimmte Genvarianten verschiedener Polymorphismen überzufällig häufig gemeinsam auf, so befinden sich diese Genorte im sogenannten *Linkage* (auch Linkage Disequilibrium genannt) und lassen sich zu einem sogenannten Haplotypen zusammenfassen (Stephens et al., 2001; Wall & Pritchard, 2003). Mit diesem methodischen Ansatz versucht man, möglichst viele Polymorphismen eines Gens gleichzeitig zu betrachten und somit den Einfluss zu bestimmen, den diese gemeinsam auf einen Phänotypen nehmen. Li-Tempel et al. (2016) fanden erst kürzlich einen Haplotypblock bestehend aus den Varianten von sieben Polymorphismen, die auf dem NR3C1 Gen liegen und Einfluss auf die Expression des Glukokortikoidrezeptors nehmen. Ein Haplotyp (= eine Variantenkombination des Haplotypblocks auf einem Chromosom), der ebenfalls das G – Allel des BCL1 beinhaltet, war dabei mit einer erhöhten Cortisolantwort nach einem Laborstressor assoziiert, der auch in der vorliegenden Dissertation in zwei Studien verwendet wurde (Kap. 4.1; 4.2).

Da der MR eine geringere Aktivierungsschwelle hat als der GR und deshalb auch unter unstimulierten, tonischen Bedingungen aktiv ist, kommt den Polymorphismen des dem MR zugrundeliegenden NR3C2 Gens bei der Erforschung der Stressreaktivität eine geringere Bedeutung zu (De Rijk & De Kloet, 2005). Wenn es auch der GR ist, der für die

Energiebereitstellung während der Stressreaktion zuständig ist und die Prozesse aktiviert, die der Wiederkehr in die Homöostase – also der Stressbewältigung – dienen, so ist der MR nichtsdestotrotz an der Initiation der Stressreaktion beteiligt (De Kloet, Joëls & Holsboer, 2005, De Kloet et al., 2016). Somit ist das NR3C2 Gen ebenfalls ein Kandidat für die Untersuchung der molekulargenetischen Prädisposition in Bezug auf die endokrine Stressreaktion. Trotz einer weniger dichten Befundlage gibt es dennoch Studien, die einen Einfluss von NR3C2 Polymorphismen auf die Stressreaktion nahelegen. Hier sind bisher vor allem die SNPs MR I180V (rs5522; Basenaustausch von A → G, der zu einem Aminosäurewechsel von Isoleucin zu Valin im Rezeptorprotein führt) und MR-2 (rs2070951; Basenaustausch von G → C zwei Basen vor dem Startkodon<sup>3</sup>; ohne Aminosäurewechsel) untersucht worden (van Leeuwen et al., 2010). Van Leeuwen et al. (2011) fanden außerdem, dass besonders ein Haplotyp aus diesen beiden Polymorphismen zu erhöhter in vitro Expressionsrate des MR führte und Träger dieses Haplotyps gleichzeitig mit einem stärkeren Cortisolanstieg nach einem Laborstressor reagierten. De Rijk et al. (2006) fanden bei einem dieser beiden Polymorphismen (rs5522) ebenfalls einen Einfluss auf die hormonelle Stressreaktion.

Ein weiteres Kandidatengen im Zusammenhang mit der Stressreaktion ist der Serotonintransporterpolymorphismus (5-HTTLPR; Lesch, Bengel, Heils & Sabol, 1996). Er befindet sich in der Promotorregion<sup>3</sup> des SLC6A4 Gens, das auf dem Chromosom 17q12 liegt und für den Serotonintransporter (5-HTT) kodiert (Heils et al., 1996). Der 5-HTTLPR ist ein Deletionspolymorphismus, der im Wesentlichen in zwei Varianten auftritt<sup>4</sup>: Dem kurzen S – Allel und dem langen L – Allel (Lesch et al., 1996). In vitro Analysen zeigen, dass das L – Allel eine bis zu dreifach erhöhte Expression des 5-HTT aufweist, was zu vermehrter präsynaptischer Wiederaufnahme von Serotonin führt (Canli & Lesch, 2007; Heils et al., 1996). Entsprechend sollten Träger des L – Allels eine geringere synaptische Verfügbarkeit von Serotonin aufweisen. Dies steht wiederum im Widerspruch zu einer Vielzahl von Studien, die eine Assoziation zwischen dem S – Allel und depressiver Symptomatik, die ihrerseits häufig von einem niedrigen Serotoninspiegel begleitet wird, finden (Clarke, Flint, Attwood & Munafò, 2010; Owens & Nemeroff, 1994). Da sich die vorliegende Dissertation nur randständig mit dem komplexen und

---

<sup>3</sup> Ein Gen gliedert sich in unterschiedliche Bereiche, die verschiedene Funktionen erfüllen (vgl. Shafee & Lowe, 2017). Hauptsächlich befinden sich auf einem Gen Exons und Introns. Exons enthalten dabei die Information, die später an den Ribosomen abgelesen und aus denen die Aminosäuren gebildet werden. Introns gehen bei der Übertragung von DNA zur mRNA beim sogenannten Splicing verloren. Jedes Gen enthält in der Regel mehrere Introns und Exons. Diesen geht die sogenannte Promotorregion voraus, in der festgelegt ist, wie stark das Genprodukt exprimiert wird und in der sich auch der Startpunkt des Genableseprozesses (Transkription) – das sogenannte Start-Kodon – befindet.

<sup>4</sup> Neben den beiden am häufigsten vorkommenden Varianten gibt es noch einige andere, die aber mit einer Häufigkeit von weit unter 1% auftreten und deshalb in der Literatur keine Beachtung finden (Nakamura, Ueno, Sano & Tanabe, 2000).

teils inkonsistenten Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und Depression befasst, sei hier jedoch nur vollständigkeithalber auf diese Kontroverse hingewiesen, ohne sie weiter auszuführen.

Für die Stressreaktion ist der serotonerge Haushalt insofern von Interesse, als dass er eine modulierende Funktion für die gesamte Kaskade der HPA – Achse einnimmt, ganz besonders aber die Initiation der hypothalamischen CRH – Sekretion beeinflusst (Calogero et al., 1990; Heisler et al., 2007), die wiederum sowohl die sympathische als auch die endokrine Stressreaktion triggert (Contesse et al., 2000; Jørgensen et al., 2002). Way und Taylor (2010) unterzogen ihre Probanden einem Laborstressor und zeigten, dass homozygote Träger des 5-HTTLPR S – Allels hormonell stärker reagierten als Träger des L – Allels. Mueller et al. (2011) untersuchten ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen dem 5-HTTLPR Genotyp und der Stressreaktivität und fanden konträr zu Way und Taylor (2010), dass homozygote L/L – Träger mit einem signifikant stärkeren Cortisolanstieg auf den dargebotenen Stressor im Labor reagierten. Außerhalb des Labors untersuchten Taylor, Larson und Lauby (2014) amerikanische Soldaten, die an einer stressvollen Militärübung teilnahmen, auf ihre Stressreaktivität und bestimmten neben anderen Polymorphismen auch den 5-HTTLPR Genotypen der Teilnehmer. Hier zeigte sich, dass Träger der homozygoten S/S – Variante mit höheren Cortisolwerten auf das Training reagierten als Träger mindestens eines L – Allels. Trotz Inkonsistenzen in der Literatur bezüglich der Beziehung zwischen 5-HTTLPR und HPA – Achsenreaktivität zeigt sich insgesamt ein Trend in Richtung einer stärkeren endokrinen Stressreaktivität bei Trägern des S – Allels, wie auch Miller, Wankerl, Stalder, Kirschbaum und Alexander (2013) in ihrer Meta-Analyse zeigen. Wie bereits beschrieben spielt Serotonin auch für die sympathische Stressreaktion eine Rolle, da es im Hypothalamus die Freisetzung von CRH und Vasopressin stimuliert (Jørgensen, Riis, Knigge, Kjaer & Warberg, 2003; Tsigos & Chrousos, 2002), die wiederum die sympathische Reaktion initiieren. Für einen direkten Einfluss des 5-HTTLPR findet sich jedoch bislang relativ wenig Evidenz hinsichtlich sympathischer Marker.

Im Zusammenhang mit dem 5-HTTLPR wird häufig auch die Punktmutation rs25531 (A → G) genannt, da sie innerhalb der Insertion/ Deletion des 5-HTTLPR auftritt. Dieser SNP könnte von zentraler Bedeutung sein, da gezeigt werden konnte, dass das L – Allel in Kombination mit dem rs25531 G – Allel eine eher dem S – Allel ähnliche Expressionsrate aufweist (Hu et al., 2006). Da die Punktmutation auf dem kürzeren S – Allel nicht auftritt, wird der kombinierte Genort aus 5-HTTLPR und rs25531 in der Literatur wegen seiner drei resultierenden Allele L(A), L(G) und S(A) als triallelisch bezeichnet (Wendland, Martin, Kruse, Lesch & Murphy, 2006). Werden die beiden Genorte simultan betrachtet, gruppiert man Träger des L(G) – Allels also zusammen mit Trägern

des S(A) – Allels und nicht mit denen des L(A) – Allels. Diesem Ansatz folgen auch die in der vorliegenden kumulativen Dissertation berichteten Studien, die sich mit dem 5-HTTLPR befassen (siehe Kap. 3.3 und 3.4).

Neben den oben genannten gibt es auch andere Kandidatengene, die im Zusammenhang mit der akuten Stressreaktion relevant sein könnten. So wurden beispielsweise Polymorphismen auf dem für den CRH Rezeptor kodierenden CRHR1 Gen identifiziert, die in Interaktion mit traumatischen Lebensereignissen die HPA – Achsenreaktivität im Dexamethasontest<sup>5</sup> vorhersagen (Tyrka et al., 2009). Hier wäre eine weitere Untersuchung mit größerer Nähe zum Stresskonstrukt als der rein pharmakologische Dexamethasontest auch von Interesse. Da das CRHR1 Gen und auch andere Gene, die die CRH – Aktivität modulieren, jedoch kein Gegenstand der zu dieser Dissertation gehörenden Studien sind, wird an dieser Stelle auf eine tiefergehende Analyse der Literatur und den sich für die Zukunft daraus ableitenden Forschungsfragen verzichtet. Ähnlich verhält es sich auch mit anderen infrage kommenden Genorten wie dem BDNF Val66Met Polymorphismus, der bereits mit HPA – Achsenreaktivität assoziiert wurde (z. B. Jiang et al., 2017; Shalev et al., 2009), aber an dieser Stelle ebenfalls nicht näher erläutert werden soll.

Es lässt sich also festhalten, dass es in der Stressreaktivität eine erbliche Komponente gibt und hier dementsprechend Unterschiede zwischen Menschen auftreten. Somit ist die Betrachtung definierter Polymorphismen auf entsprechenden Kandidatengenen ein vielversprechender Ansatz, um mehr darüber zu erfahren, wie sich Stress unter Berücksichtigung individueller Eigenschaften auf den Menschen auswirkt.

---

<sup>5</sup> Der Dexamethason-Suppressionstest ist ein häufig in der Diagnostik, aber auch in der Forschung eingesetztes Verfahren, das die Ansprechbarkeit der HPA – Achse testet (vgl. für die folgenden Ausführungen Arana, Baldessarini & Ornstein, 1985; Carroll et al., 1981). Dabei wird der Person das künstliche Glukokortikoid Dexamethason verabreicht, das an die GR bindet und so eine Hemmung der HPA – Achse bewirkt, die sich in niedrigeren Blutcortisolwerten niederschlägt. Typischerweise wird morgens eine Referenzmessung genommen und das Dexamethason am späten Abend verabreicht, da sich der natürliche Cortisolspiegel über Nacht erholt. So lässt sich am nächsten Morgen testen, wie stark die durch das Dexamethason indizierte Hemmung vom Referenzwert abweicht. In der medizinischen Diagnostik dient dieses Verfahren der Abklärung des von Hypercortisolismus geprägten Cushing-Syndroms, bei dem die negative Rückkopplung der HPA – Achse meist dysfunktional ist (Nugent, Nichols & Tyler, 1965). Auch im Bereich psychologisch-psychiatrischer Diagnostik spielt der Test eine bedeutsame Rolle, wobei vor allem eine spezifische Beziehung zwischen depressiven Erkrankungen und einer abnormen Reaktion im Test immer wieder berichtet wurde (Coppin et al., 1983).

## **2.2 Stressverarbeitung**

Ist das Individuum mit akutem Stress konfrontiert oder sieht die Gefahr für zukünftiges Auftreten von Stress, so muss es auf irgendeine Art und Weise mit den empfundenen Anforderungen umgehen. Dieser Umgang mit der Wahrnehmung von Stress zum Beispiel in Form von Schmerz, Bedrohung oder Verlust nennt sich Coping (Carver et al., 1989; Pearlin & Schooler, 1978). Aufgrund der Fokussierung auf negative Anforderungen lässt sich Coping auch als den Versuch definieren, situative aversive Zustände zu vermeiden oder zu reduzieren (Carver & Connor-Smith, 2010). Es gibt viele Ansätze, verschiedene Arten von Stressverarbeitung voneinander abzugrenzen. Eine der bekanntesten Unterscheidungen stammt von Folkman und Lazarus (1980), die zwei Arten von Stressverarbeitung annehmen und sie problemorientiertes und emotionsorientiertes Coping nennen. Während problemorientiertes Coping sich am eigentlich Stressor orientiert und versucht, die Situation an sich zu verändern und damit den wie auch immer entstandenen Stress zu eliminieren oder zu vermeiden, richtet sich emotionsorientiertes Coping eher an den Umgang mit der stressvollen Situation (Folkman & Lazarus, 1988). So wird beispielsweise die Situation umgedeutet oder aversive Gefühle werden unterdrückt. Wichtig ist, dass diese beiden Arten von Coping einander nicht ausschließen, sondern vielmehr komplementär zu verstehen sind (Lazarus, 2006). So könnte beispielsweise das aktive Unterdrücken von Emotionen in einer stressvollen Situation dazu beitragen, einen rationalen Zugang zur Situation zu erhalten und so auf problemorientiertem Wege den Stress zu reduzieren. Ein alltagsnahes Beispiel könnte ein Streit sein, in dem man verletzende Worte nicht zu wörtlich nimmt und zuerst versucht, die Perspektive des anderen zu verstehen. Dies kann dann Grundlage dafür sein, den Streit zu lösen und in Zukunft zu vermeiden, also den eigentlichen Stressor „Streit“ auszuschalten. Somit kann effektives emotionsorientiertes Coping dabei helfen, genauso effektives problemorientiertes Coping zu betreiben.

Neben dem Ansatz zur Differenzierung verschiedener Copingstile von Lazarus und Folkman finden sich auch andere Unterscheidungen wie „engagement coping“ vs. „disengagement coping“ (Connor-Smith, Compas, Wadsworth, Thomsen & Saltzman, 2000), die sich im Wesentlichen durch annähernde versus vermeidende Bewältigungsstrategien definieren, das „accommodative coping“ (Brandstädter & Renner, 1990) oder das „meaning-focused coping“ (Guo, Gan & Tong, 2013). Um den Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu sprengen, wird an dieser Stelle auf tiefergehende Reviews zum Thema Stressverarbeitung beziehungsweise Differenzierung von Copingstilen verwiesen (für einen Überblick siehe zum Beispiel Carver & Connor-Smith, 2010; Skinner, Edge, Altman & Sherwood, 2003; Skinner & Zimmer-Gembeck, 2007). Insgesamt lässt sich jedoch konstatieren, dass die verschiedenen in der Literatur

vorgeschlagenen Differenzierungen sich im Wesentlichen in ihrem Fokus unterscheiden, zu großen Teilen aber inhaltlich überlappend sind. Beispielsweise lässt sich die Stressverarbeitungsstrategie „Suche nach sozialer Unterstützung“ als emotionsorientierter Copingstil und als „engagement coping“ einordnen (Carver & Connor-Smith, 2010).

Eng verwandt mit dem Coping ist das Konzept der Emotionsregulation (Gross, 1998a). Emotionsregulation wird definiert als ein Prozess zur Manipulation des subjektiven Erlebens einer Emotion, des behavioralen Auslebens einer Emotion und der physiologischen Reaktion auf eine Emotion (Gross, 1999; Liverant, Brown, Barlow & Roemer, 2008). Somit beeinflusst dieser Prozess ganz massiv, in welcher Situation wir welche Emotion erleben und wie wir diese ausdrücken. Ist die regulierte Emotion negativ, werden Emotionsregulation und Coping de facto zum selben Prozess, weil beide zum Ziel haben, einen aversiven Zustand von Bedrohung, Schmerz oder Stress zu reduzieren oder aber von vorneherein zu vermeiden<sup>6</sup>. Gross (1998a) postuliert in diesem Zusammenhang ein Modell verschiedener Stufen der Emotionsregulation. Er unterscheidet zunächst die *antecedent-focused* Regulation, die noch vor dem Entstehen der Emotion auftritt, und die *response-focused* Regulation, die nach der Entstehung einer Emotion auftritt. Dem untergeordnet postuliert er fünf Stufen der Emotionsregulation, die sich auch zeitlich einordnen lassen. An erster Stelle steht das Aufsuchen oder Meiden bestimmter Situationen (*situation selection*). Die zweite Stufe nennt Gross *situation modification*, bei der die gegebene Situation aktiv geändert wird, sofern dies möglich ist. Ist das Ändern der Situation nicht möglich, hat das Individuum die Möglichkeit, sich auf bestimmte Aspekte der Situation zu fokussieren und andere nicht zu beachten (*attentional deployment*). Nach Auswahl, Modifikation und selektiver Hinwendung zur Situation steht an vierter Stelle die kognitive Deutung einer Situation (*cognitive change*), in der das Individuum durch seine subjektive Wahrnehmung entscheidet, wie es die Situation beurteilt. Durch die Deutung des Individuums entstehen bestimmte emotionale, behaviorale und physiologische Tendenzen, die im letzten Schritt, der *response modulation*, noch modifiziert – also beispielsweise unterdrückt oder verstärkt – werden können. Wie oben erwähnt lässt sich dieses Modell besonders in aversiven Situationen sehr gut auf den Prozess der Stressverarbeitung übertragen: Während die Auswahl und das aktive Verändern der gegebenen stressvollen Situation eher problemorientiertes Coping darstellen, lassen sich besonders die subjektive Deutung und die *response modulation* dem emotionsorientierten Coping zuordnen. In dem beschriebenen Modell wird deutlich, dass

---

<sup>6</sup> Aus diesem Grund werden die beiden Begriffe Emotionsregulation und Coping in der Folge nicht mehr voneinander abgegrenzt, da sich die in dieser Arbeit zusammengefassten Studien nur auf die Regulation negativ affektiver Zustände beziehen. Davon bleibt unberührt, dass das Prinzip der Emotionsregulation in seiner Gänze zwar mit der Stressverarbeitung assoziiert, jedoch nicht deckungsgleich ist.



Emotionsregulation und Coping sowohl sehr bewusst und intentional geschehen, jedoch auch häufig unbewusst und automatisiert ablaufen (Jazaieri, Morrison, Goldin & Gross, 2015). Passend dazu werden eingesetzte Copingstrategien auch als zeitlich relativ stabil eingeschätzt und als Teil der Persönlichkeit verstanden (Moos & Holahan, 2003; Powers, Gallagher-Thompson & Kraemer, 2002). So hängt es beispielsweise von der Persönlichkeit ab, ob wir uns gezielt in unsichere Situationen begeben, die ein gewisses Gefahrenpotenzial beinhalten oder ob wir solche Situationen eher meiden, weil sie für uns einen Stressor darstellen. Genauso ist das selbsteingeschätzte Potenzial zur Veränderung einer Situation stark personenabhängig, wie beispielsweise in den Konzepten der Kontrollüberzeugung (Rotter, 1966) oder der Theorie der erlernten Hilflosigkeit (Maier & Seligman, 1967; Overmier & Seligman, 1967) deutlich wird. Zeitlich überdauernde Unterschiede zwischen Personen finden sich auch darin, ob man in gewissen Situationen eher auf positive Aspekte fokussiert oder eher die negativen, eventuell Stress auslösenden Aspekte in den Vordergrund rückt (Mansell, Ehlers, Clark & Chen, 2002). Somit gibt es Personen, die in Stresssituationen sehr adaptives Coping betreiben, während andere eher zu maladaptiven Copingstrategien neigen (Afshar et al., 2015; Carver & Connor-Smith, 2010; Holahan & Moos, 1987). Nichtsdestotrotz ist adaptives Coping auch dadurch gekennzeichnet, Verarbeitungsstrategien flexibel und in Abhängigkeit von gegebenen Umweltbedingungen einzusetzen (Bonanno, Papa, Lalande, Westphal & Coifman, 2004; Jazaieri et al., 2015). Im Umkehrschluss wird der exklusive Einsatz einer ganz bestimmten Copingstrategie mit großer Wahrscheinlichkeit in manchen Situationen hilfreich, in vielen anderen Situationen hingegen maladaptiv wirken (Bonanno & Burton, 2013). Beispielsweise wird Suche nach sozialer Unterstützung nur dann eine adaptive Strategie sein, wenn Unterstützung durch andere verfügbar und das Individuum nicht auf sich alleine gestellt ist. Auch mag es sinnvoll sein, sich von einem vorübergehenden Stressor wie einer Autofahrt als Beifahrer eines riskanten Fahrers abzulenken. Die Ablenkung von einem andauernden Streit mit dem Partner wird jedoch in vielen Fällen nicht funktionieren, weil der Streit auch nach der vorübergehenden Ablenkung noch Bestand hat und der Stressor somit überdauert.

Ungeachtet dieser situationsbedingt unterschiedlichen Nützlichkeit definierter Copingstrategien finden sich in der Literatur aber auch Hinweise darauf, dass sich bestimmte Stressverarbeitungsstrategien als generell eher adaptiv oder eher maladaptiv einordnen lassen (zum Beispiel Brown, Westbrook & Challagalla, 2005). Relativ gut untersucht ist beispielsweise die Strategie der Unterdrückung aversiver Gefühlszustände, wozu auch das Empfinden von Stress gehört. Hier findet sich Evidenz, dass die Strategie der Unterdrückung zwar auf behavioraler Ebene hilft, den empfundenen Stress nicht zu zeigen, am subjektiven Stressempfinden jedoch nichts ändert (Gross, 1998b). Weiterhin zeigte Gross (1998b) in seiner

Studie, dass verschiedene sympathische Marker bei seinen Probanden sogar anstiegen, wenn diese beim Schauen eines negativ valenten Films angewiesen wurden, auftretende Emotionen zu unterdrücken. Einer zweiten Gruppe wurde in dieser Studie die Anweisung gegeben, den Film eher nüchtern und mit emotionalem Abstand zu schauen. Es ging also nicht darum, sich von den Inhalten des Films abzulenken, sondern die Probanden sollten eine technische Betrachtungsweise an den Tag legen (*cognitive reappraisal*). In dieser Bedingung zeigte sich sowohl behavioral als auch subjektiv und physiologisch eine weniger stressauslösende Wirkung des aversiven Kurzfilms. Wie von Gross (1998b) wird auch von einigen anderen Autoren bei der Unterdrückung ein genau gegenteiliger Effekt postuliert, der sogar zu verstärktem physiologischem Arousal und subjektiver Wahrnehmung von Stress führt (Dalgleish, Hauer & Kuyken, 2008; Wegner & Zanakos, 1994). Dieser sogenannte Reboundeffekt findet sich sowohl für die Unterdrückung von Emotionen als auch von Gedanken oder Schmerz (Campbell-Sills, Barlow, Brown & Hofmann, 2006a; Davies & Clark, 1998; Geraerts, Merckelbach, Jelicic & Smeets, 2006; Masedo & Esteve, 2007). Strategien wie das in der Studie von Gross (1998b) beschriebene *reappraisal* oder das Zulassen von Stressempfinden sind hingegen auf behavioraler, aber auch physiologischer und subjektiver Ebene der Evidenz nach eher adaptiv (Eifert & Heffner, 2003; Hayes, Bissett, Korn & Zettle, 1999; Levitt, Brown, Orsillo & Barlow, 2004). Es finden sich jedoch auch Befunde, die darauf hindeuten, dass das bewusste Distanzieren, das auch eine Art des *reappraisal* darstellt, zwar zu geringeren physiologischen Reaktionen bei einem Stressor führt, die Anleitung zum Zulassen einer stressvollen Erfahrung jedoch eher einen Anstieg der physiologischen Erregung bewirkt (Ayduk & Kross, 2008; Kross & Ayduk, 2009). Auch für die Strategie der Unterdrückung finden sich solche Inkonsistenzen: Seery, Silver, Holman, Ence und Chu (2008) zum Beispiel untersuchten in einer longitudinalen Studie die Auswirkungen des Terroranschlags am 11. September 2001. Sie fanden, dass Probanden, die dieses Ereignis eher suppressiv verarbeiteten, weniger post-traumatische Symptome aufwiesen als Personen, die aktiv mit diesem traumatisierenden Ereignis umzugehen versuchten. Auch weitere Studien stellen den Reboundeffekt infrage (Anderson & Green, 2001; Rassin, Merckelbach & Muris, 2000) und zeigen, dass Unterdrückung als Strategie durchaus auch die subjektive Einschätzung des Stresses reduzieren kann (Dunn, Billotti, Murphy & Dalgleish, 2009).

Eine Erklärung für die gefundenen Inkonsistenzen bezüglich der Wirkung einzelner Strategien ist, dass – wie oben beschrieben – diese Wirkung unter anderem von ihrer Passung zu den Eigenschaften des Individuums und ihrer Passung zum situativen Stressor abhängt. Die gleiche Strategie kann daher in einem Studienkontext sehr adaptiv sein, in einem anderen hingegen effizientes Coping eher verhindern. Hinzu kommt, dass in vielen Studien die Copingstrategie

unabhängig von individuellen Eigenschaften gruppenspezifisch vorgegeben wird, während andere Studien hingegen die Wirkung selbstgewählter Strategien beobachten. Trotz dieser auch durch die Heterogenität empirischer Ansätze bedingte uneinheitliche Befundlage ist es wahrscheinlich, dass erfolgreiches Coping in einer akuten Situation erheblich davon abhängt, welche Stressverarbeitungs- oder Emotionsregulationsstrategien das Individuum tendenziell über verschiedene Situation hinweg – also *trait*-ähnlich – einsetzt (Gross, 1998a). Daraus ergibt sich beinahe zwangsläufig die Annahme, dass maladaptives Coping zu emotionaler Dysregulation und damit verbundenen Psychopathologien führen muss (Kessler, Price & Wortman, 1985; Seiffge-Krenke, 2004). Diese Annahme ergibt sich besonders dann, wenn man die anfänglich eingeführte Definition von Stress berücksichtigt: Das Individuum ist jeden Tag mit mehr oder weniger herausfordernden Interaktionen konfrontiert, sodass Copingstrategien im Alltag ständig benötigt werden (Gross, 1998a; Hofmann, Heering, Sawyer & Asnaani, 2009). Dementsprechend liegt es nahe, dass das psychische Wohlbefinden leidet, wenn das Individuum über längere Zeit Stress – seien es auch kleinere, alltägliche Herausforderungen – nicht erfolgreich bewältigen kann (siehe Kap. 3.3). Besonders häufig wird emotionale Dysregulation mit Depression assoziiert (Campbell-Sills, Barlow, Brown & Hofmann, 2006b; D’Avanzato, Joormann, Siemer & Gotlib, 2013). Weiterhin zeigen sich Zusammenhänge zwischen emotionaler Dysregulation respektive maladaptivem Coping und Angststörungen (zum Beispiel Jazaieri et al., 2015) sowie Zwangsstörungen (zum Beispiel de Wit et al., 2015). Auch die Borderline Persönlichkeitsstörung ist durch erhebliche Emotionsregulationsdefizite in sozialen Interaktionen gekennzeichnet und häufig finden sich in der individuellen Lebensgeschichte erfolglos verarbeitete traumatische Lebensereignisse wie ein Missbrauch in der Kindheit (Carpenter & Trull, 2013; Glenn & Klonsky, 2009; Johnson et al., 2001; Levine, Marziali & Hood, 1997). Subklinisch findet sich eine konzeptionelle Nähe zwischen emotionaler Dysregulation und verringerter Impulskontrolle (Gratz & Roemer, 2004; Gross, 1998b; Gross & John, 2003), die sich wiederum in den genannten Störungen wiederfindet und auch für andere Psychopathologien eine Rolle spielt, die mit erfolglosem Coping assoziiert sind (zum Beispiel Hinshaw, 2003; Mennin, Holaway, Fresco, Moore & Heimberg, 2007).

### **2.3 Akuter und chronischer Stress**

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, ist die akute Stressreaktion des Organismus ein höchst adaptiver Mechanismus, der Energiereserven bereitstellt und letzten Endes die Überlebenswahrscheinlichkeit – oder moderner und weniger überspitzt: die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Bewältigung des Stressors und ein damit verbundenes situatives Outcome

– erhöht. Überdauert ein Stressor jedoch oder ist der Organismus trotz einer Stressreaktion über längere Zeit erfolglos in seinen Copingversuchen, ändert sich die Wirkung von Stress qualitativ (McEwen & Seeman, 1999). Während Kurzzeitstress die Energiereserven mobilisiert, werden diese durch chronischen Stress zunehmend aufgebraucht (Dallman & Bhatnagar, 2011). Auch Selye (1946) unterschied die Auswirkungen von akutem und chronischem Stress in dem von ihm postulierten *general adaption syndrome* (GAS). Das GAS wird in Alarmphase, Widerstandsphase und Erschöpfungsphase unterteilt. In der Phase der Alarmreaktion reagiert der Organismus auf physiologischer Ebene mit einem Anstieg sympathischer Erregung und damit verbundener vermehrter Aktivität des adrenergen und noradrenergen Systems. Außerdem steigt der ACTH – Spiegel an, was in der Folge zu erhöhten Konzentrationen von Glukokortikoiden führt. Somit beschreibt die Alarmphase die initiale Stressreaktion, die bereits in den Kapiteln 3.1.1 und 3.1.2 dargestellt wurde. In der Widerstandsphase zeigt sich erhöhte Stoffwechselaktivität, während der Sexualtrieb herunterreguliert wird. In dieser Phase beginnt das Individuum aufgrund erhöhter Magensäureproduktion außerdem, Magengeschwüre zu entwickeln. Diese persistieren in der finalen Erschöpfungsphase. In der Erschöpfungsphase erlischt außerdem der evolutionäre Drang der Reproduktion gänzlich. Schilddrüsenaktivität, Immunabwehr und auch das Nervenzellwachstum des Organismus werden nun drastisch herunterreguliert. In Verbindung damit ist die Mobilisierung von Energie nur noch sehr begrenzt und kurzfristig möglich. In dieser Phase befindet sich das Individuum daher in einem Zustand der dauerhaften Energielosigkeit und Erschöpfung. Selyes GAS wird vor allem durch Befunde aus der Tierforschung gestützt (zum Beispiel Dobson & Smith, 2000; Moore & Jessop, 2003; für einen Überblick vergleiche auch Moberg und Mench, 2000 oder von Holst, 1998). Beispielsweise lässt sich bei einigen Spezies unter chronischem Stress ausgelöst durch die Verknappung von Lebensraum oder Nahrungsressourcen beobachten, dass diese ein verringertes Reproduktionsverhalten zeigen, was eine Reduktion der Populationsdichte zur Folge hat (zum Beispiel Bauerfeind & Fischer, 2005; Einarsson, Brandt, Lundeheim & Madej, 2008; Lynn, Stamplis, Barrington, Weida & Hudak, 2010). Somit ist auch die Reaktion auf chronischen Stress zumindest in Teilen als adaptiv zu bezeichnen. Dennoch zeigen systematische Untersuchungen zum Teil erhebliche Abbauprozesse in betroffenen Individuen. Beispielsweise findet sich bei rangniedrigen Pavianmännchen, die über längere Zeit einem *subordination stress*<sup>7</sup> ausgesetzt sind, eine erhöhte Mortalität. Bei den verendeten Tieren lassen sich eine Degeneration

---

<sup>7</sup> *Subordination stress* bezeichnet ein Phänomen aus der Tierforschung, bei dem Versuchstiere über einen längeren Zeitraum auf engem Raum mit ranghöheren Tieren (meist Männchen) gehalten werden („*social defeat paradigm*“; vergleiche Tamashiro, Nguyen & Sakai, 2005). Durch den begrenzt zur Verfügung stehenden Raum wird dem Versuchstier die Möglichkeit genommen, sich ranghöheren Tieren zu entziehen und Machtkämpfe zu vermeiden. So ist das Individuum ständigen Unterlegenheitserfahrungen und in der Folge chronischem Stress ausgesetzt.

hippocampalen Gewebes, Magengeschwüre und angeschwollene Nebennieren beobachten. Außerdem leiden die betroffenen Tiere unter teils erheblichen Gewichtsverlusten und erhöhter Infektanfälligkeit (nach Bear et al., 2007). Männliche Ratten, die subordinativem Stress ausgesetzt sind, zeigen erhöhte Tendenzen, Jungtiere anzugreifen, haben niedrigere Testosteronwerte und erhöhte Glukokortikoidwerte (Blanchard & Blanchard, 1991; Blanchard, Sakai, McEwen, Weiss & Blanchard, 1993). Hier stellt sich jedoch die Frage, ob geringere Testosteronwerte nicht Folge von, sondern viel mehr Ursache für die rangniedrigere Position sind. Auch bei weiblichen Tieren lassen sich Folgen von chronischem hierarchischem Stress feststellen. Hier beobachtet man die sogenannte soziale Verhütung: Die Einschüchterung durch ranghöhere Tiere senkt die Fertilität rangniedrigerer Weibchen (zum Beispiel Faulkes, Abbott & Jarvis, 1990). Auch hier lässt sich ein adaptiver Mechanismus jedoch nicht ganz verleugnen, da die kinderlosen Weibchen sich entsprechend mehr in die Aufzucht der Jungtiere ranghöherer Gruppenmitglieder einbringen können (Von Holst, 1998).

Einige dieser Befunde lassen sich auch in der Humanforschung replizieren. So fanden Segerstrom und Miller (2004), dass chronischer Stress einen negativen Einfluss auf das Immunsystem hat, während akuter Stress, zum Beispiel ausgelöst durch einen Vortrag vor einer Gruppe von Menschen oder eine Wettbewerbssituation, das Immunsystem hingegen tendenziell stärkt. In der Beziehung zwischen Stress und dem Immunsystem sollte jedoch beachtet werden, dass chronisch gestresste Menschen oft mangelnde Schlafhygiene und eine sowohl quantitativ als auch qualitativ suboptimale Ernährung aufweisen, die diese Effekte in Teilen medieren (Dallman, 2010; Miller et al., 2004). Da die Literatur zum Einfluss von Stress auf Funktionen des Immunsystems stark von Inkonsistenzen geprägt ist und einen komplexeren Zusammenhang zwischen diesen Konstrukten nahelegt, kann es nicht Anspruch der vorliegenden Arbeit sein, diesen in Kürze darzustellen und der Forschungslandschaft dabei gerecht zu werden. Somit sei an dieser Stelle auf tiefergehende Literatur verwiesen, die sich dieser Thematik widmet (zum Beispiel Miller, Chen & Zhou, 2007).

Auch auf Ebene der HPA – Achse zeigen sich systematische Unterschiede zwischen akutem und chronischem Stress (McEwen, 2004), wobei die Richtung nicht endgültig geklärt scheint. Es finden sich sowohl Befunde, die einen Hypercortisolismus bei chronischem Stress nahelegen, als auch Befunde, die für einen Hypocortisolismus bei chronischem Stress sprechen (Epel, 2009). Studien, die einen Hypercortisolismus annehmen, gehen von einer Desensibilisierung des Glukokortikoidrezeptors aus, sodass zum einen die mobilisierenden Effekte von Cortisol ausbleiben und zum anderen die negative Feedbackschleife der HPA – Achse aussetzt, was eine weitere Stabilisierung des Hypercortisolismus zur Folge hat (zum Beispiel Aguilera, 2011;

Silverman & Sternberg, 2012). Dem stehen Studien gegenüber, die niedrige tonische Cortisolwerte bei chronischem Stress annehmen (Fries, Hesse, Hellhammer & Hellhammer, 2005; Gold & Chrousos, 2002). Williams und Edwards (2010) sehen in diesen Befunden keinen Widerspruch, sondern nehmen einen zeitlichen Verlauf an. So gehen sie von einer Phase erhöhter Cortisolwerte aus, die mitunter bis zu Jahren dauern kann, jedoch zunehmend zu einer Adaptation der HPA – Achsenfunktionen führt, was letztendlich in einer Aktivitätsverschiebung Richtung Hypocortisolismus mündet. In diesem Modell zeigen sich deutliche Parallelen zu Selyes GAS. Ein weiterer Mechanismus, der den Schlaf-Wach-Rhythmus betrifft und von chronischem Stress moduliert wird, ist die serotonerge Aktivität (Ursin, 2002). Hier finden sich sowohl Befunde, die eine Abnahme serotonerger Aktivität unter Stress nahelegen (Tafet et al., 2001) als auch Hinweise für eine gesteigerte Aktivität des serotonergen Systems (Adell, Garcia-Marquez, Armarion & Gelpi, 1988).

Wie bereits angedeutet, gibt es einige Psychopathologien, die sich mithilfe der beschriebenen Prozesse herleiten lassen (Juster et al., 2011). So beobachtet man bei depressiven Patienten beispielsweise oft eine erhebliche Störung des Cortisolhaushaltes (zum Beispiel Chida & Steptoe, 2009), wobei die Richtung dieses Zusammenhangs noch nicht abschließend geklärt ist (Burke, Davis, Otte & Mohr, 2005; Knorr, Vinberg, Kessing & Wetterslev, 2010). Es gibt Hinweise darauf, dass der Cortisolhaushalt bei verschiedenen Arten von Depression unterschiedlich verändert ist (Gold & Chrousos, 2002). Bei depressiven Patienten mit einer übersteigerten HPA - Achsenaktivität wird die negative Rückkopplung beeinträchtigt, was den erhöhten Cortisolspiegel weiter unterstützt (Claes, 2009). Konsistenter ist die Befundlage für die Erholung nach einem Stressor, die bei depressiven Probanden länger dauert (Burke et al., 2005). Durch die fehlende Homöostase und dadurch ausbleibende Erholung, die bei Gesunden nach einem Stressor eintritt, fehlt dem Organismus zunehmend Energie und in vielen Fällen lässt sich auch auf endokriner Ebene ein Zusammenbrechen der HPA – Achsenaktivität beobachten (Epel, 2009). Ein weiteres Merkmal depressiver Erkrankungen ist das Vorliegen niedriger Serotoninspiegel (Owens & Nemeroff, 1994), die sich auch in der Symptomatik niederschlagen: Neben der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus erfüllt Serotonin auch Funktionen für die Regulation des Appetits sowie des Sexualtriebs und wirkt als Modulator der Stimmung (Blundell & Halford, 1998; Hull, Muschamp & Sato, 2004; Ursin, 2002; Young & Leyton, 2002).

Beim GAS lassen sich auch Parallelen zu ätiologischen Modellen des Burn-Out Syndroms erkennen. Das Burn-Out Syndrom (im Folgenden auch Burnout) ist ein recht unklar umrissenes und umstrittenes Konstrukt (zum Beispiel Maslach, 1987). Umstritten ist es deshalb, weil die Abgrenzung zur Depression bis heute nicht übereinstimmend geklärt ist und vor allem in der

Symptomatik sehr große Überschneidungen bestehen (zum Beispiel Bianchi, Schonfeld & Laurent, 2015). In der Beschreibung von Studie 5 (Kap. 4.5) wird dieser Dissens – wenn auch verkürzt – noch einmal aufgegriffen. Die Abgrenzungsproblematik entsteht auch deshalb, weil das Burnoutkonstrukt selbst bisher nur unscharf beschrieben wurde, da es auch nach langer Forschungsgeschichte zu diesem Phänomen noch keine endgültige Einigkeit über genaue Definition oder Bedingungsfaktoren gibt (zum Beispiel Schaufeli, Maslach & Marek, 1993). Dennoch haben die meisten Definitionen einen recht großen gemeinsamen Kern, sodass man Burnout als ein Konstrukt verstehen kann, das eine Antwort auf eine chronische Über- oder Fehlbelastung darstellt (Schaufeli et al., 1993). Der Fokus liegt hierbei für die meisten Autoren auf dem beruflichen Kontext, obwohl es auch Befunde zu elterlichem oder partnerschaftlichem Burnout gibt (vergleiche Burisch, 2010). Die weitaus verbreitetste Definition von Burnout stammt von Christina Maslach, die das Burn-Out Syndrom in die drei Facetten emotionale Erschöpfung, Zynismus (früher Depersonalisierung) und subjektive Ineffizienz aufgliedert (vergleiche zum Beispiel Maslach, Schaufeli & Leiter, 2001). Zur Messung dieser drei Komponenten haben Maslach, Jackson und Leiter (1996) auch das bis heute mit Abstand meistgenutzte Fragebogeninstrument zur Erfassung von Burnout entwickelt: den Maslach Burnout Inventory (MBI). Emotionale Erschöpfung stellt hier die individuelle Stresskomponente – also die empfundene physische und psychische Entkräftung – dar. Zynismus bezieht sich auf den interpersonalen Kontext und drückt die hier auftretenden Phänomene wie beispielsweise den Verlust an Empathie oder eine generelle Frustration und ablehnende Haltung gegenüber der Arbeit, den Kollegen oder dem Arbeitgeber aus. Die reduzierte Effizienz als dritte Dimension basiert auf der Evaluation des Selbst und erfasst, inwieweit der Betroffene noch von der Sinnhaftigkeit und auch der Güte seiner Arbeit überzeugt ist. Viele Autoren betrachten Burnout eher als einen Prozess denn als Zustand und beschreiben eine Burnouterkrankung anhand verschiedener Phasen, die sich je nach Fokus etwas unterscheiden, im Wesentlichen aber den gleichen Prozess abbilden (vergleiche zum Beispiel Edelwich & Brodsky, 1980; Freudenberger & Richelson, 1980; Golembiewski, Munzenrider & Carter, 1983; Pines & Maslach, 1978). Hier findet sich die oben angedeutete Parallele zu dem von Selye postulierten GAS: Häufig findet sich in der Entstehung eines Burnouts ein überhöhtes Engagement und vermehrter Einsatz von Ressourcen, was sich der Widerstandsphase zuordnen lässt. Irgendwann sind jedoch die Ressourcen des Individuums aufgebraucht, sodass es dem – mitunter auch nur subjektiv empfundenen – Druck nicht mehr standhält und ein Zustand völliger Erschöpfung eintritt, der sich in der Erschöpfungsphase nach Selye wiederfindet. Diese psychische und auch physische Erschöpfung stellt nach Pines und Maslach (1978) den ersten Teil der Burnouterkrankung dar und ist geprägt von dauernder Müdigkeit, erhöhter Infektanfälligkeit und flachem Affekt. Darauf

folgt den Autoren zufolge die Depersonalisierung, bei der es zu negativen Gefühlen gegenüber Kollegen und Klienten kommt und der Arbeitsaufwand auf das Notwendigste reduziert wird. Im terminalen Stadium findet sich schließlich bei Betroffenen ein genereller Widerwillen gegen sich und die Mitmenschen.

Bedingungsfaktoren für ein Burnout finden sich auf verschiedenen Ebenen, die sich jedoch fast ausnahmslos mit Stress beziehungsweise Copingfähigkeiten assoziieren lassen (Alarcon, 2011; Lee & Ashforth, 1996). So wurden neben den offenkundigen Ursachen wie hoher subjektiver Arbeitsbelastung und Zeitdruck auch Rollenambiguität, mangelnde soziale Unterstützung in privatem wie auch beruflichem Umfeld oder Einstellungen zur Arbeit als Faktoren identifiziert. Auch die Art, mit Stress umzugehen – also das Coping – wurde bereits mit dem Risiko, an Burnout zu erkranken, assoziiert (zum Beispiel Aldwin & Revenson, 1987; Montgomery & Rupp, 2005; Narumoto et al., 2008): So erhöht defensives, passives Coping tendenziell die Wahrscheinlichkeit für eine Burnouterkrankung, während aktive emotionsorientierte oder problemorientierte Stressbewältigung einer Erkrankung eher vorbeugt. Damit liegt eine konzeptionelle Nähe zu chronischem Stress sehr nahe.

Neben den für diese Arbeit relevanten Konstrukten Burnout und Depression finden sich Auswirkungen von chronischem Stress und Belege für das GAS auch in anderen Pathologien wieder. So lässt sich bei Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) durch Missbrauch, Gewalt oder Krieg wie auch bei Depressiven häufig eine Degeneration des hippocampalen Gewebes feststellen, die sich höchstwahrscheinlich auch auf veränderte Cortisolaktivität zurückführen lässt (Kitayama, Vaccarino, Kutner, Weiss & Bremner, 2005; Savitz & Drevets, 2009). Durch chronisch erhöhte Cortisolspiegel findet ein vermehrter Einstrom von Calciumionen in die Zelle statt, der wiederum eine zum Zelltod führende excitotoxische Wirkung zur Folge hat (Sapolsky, 1994). Dieser Prozess lässt sich auch anhand von Tiermodellen bestätigen (McEwen & Sapolsky, 1995). Weiterhin gibt es Belege für die Annahme von Selye, dass chronischer Stress eine ursächliche Wirkung auf die Entstehung von Magengeschwüren hat (Levenstein et al., 2000) und zu Bluthochdruck führt (Jonas & Lando, 2000; Rainforth et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass akuter und chronischer Stress in drastischer Weise unterschiedlich auf das Individuum wirken und deshalb auch getrennt betrachtet werden sollten. Deshalb finden sich in dieser Arbeit sowohl Studien, die die Auswirkungen von akutem Stress auf verschiedene phänotypische Aspekte untersuchen (Studien 1, 2 und 3), als auch Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen chronischem Stress und psychopathologischen Phänotypen (Studien 5 und 6). Wie auch in den anderen Teilkapiteln sei an dieser Stelle betont,



dass die Auswirkungen von chronischem Stress sehr viel weitreichender sind als hier beschrieben und die gewählte Darstellung sich auf den Kontext der vorliegenden Arbeit beschränkt.

#### **2.4 Stress und kognitive Funktionen**

Wie in Kapitel 3.1.1 bereits beschrieben ist Cortisol als Steroidhormon in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu durchqueren und zentralnervöse Prozesse über den GR und MR zu steuern (Lupien et al., 2007). Beide Rezeptortypen finden sich in weiten Teilen des Gehirns (Arriza, Simerly, Swanson & Evans, 1988; De Kloet, Fitzsimons, Datson, Meijer & Vreugdenhil, 2009; Joëls & Krugers, 2007) und werden auch im Hippocampus und frontalen Arealen exprimiert (Porcelli et al., 2008; Schwabe, Schächinger, de Kloet & Oitzl, 2010). Somit liegt es nahe, einen Einfluss von Stress respektive Cortisol auf kognitive Funktionen anzunehmen. Der MR zeigt zwar eine sehr hohe Affinität zu Cortisol und wird auch bei relativ niedrigen Cortisolspiegeln besetzt, jedoch finden sich neben den nuklearen Rezeptoren auch Rezeptoren an der Membran, die weniger Affinität zu Cortisol aufweisen und somit vor allem dann eine Rolle spielen, wenn der Cortisolspiegel – zum Beispiel evoziert durch einen Stressor – steigt (Vogel, Fernández, Joëls & Schwabe, 2016). Tatsächlich findet sich Evidenz, dass Funktionen des Langzeitgedächtnisses auf hippocampale Aktivierungen des MR infolge von Stress zurückzuführen sind (Schwabe et al., 2010), während vermutet wird, dass ein Einfluss von Stress auf exekutive Funktionen durch präfrontale MR vermittelt wird (Porcelli et al., 2008). Die Frage, in welche Richtung akuter Stress auf kognitive Funktionen wirkt, lässt sich jedoch auch heute noch nicht abschließend klären, da sich sehr viele inkonsistente Befunde sowohl in Richtung einer gesteigerten kognitiven Performanz als auch in Richtung von schlechteren kognitiven Leistungen finden (zum Beispiel: Beste, Yildiz, Meissner & Wolf, 2013; Braunstein-Bercovitz, 2003; Chajut & Algom, 2003; Olver, Pinney, Maruff & Norman 2015; Pruessner, Pruessner, Hellhammer, Pike & Lupien, 2007; Schwabe & Wolf, 2014; Schwabe et al., 2010; Smeets, Giesbrecht, Jelacic & Merckelbach, 2007; Vedhara, Hyde, Gilchrist, Tytherleigh & Plummer, 2000; ein Überblick findet sich in der Meta-Analyse von Shields, Sazma & Yonelinas, 2016). Zum Beispiel finden Beste et al. (2013) in ihrer Studie unter akutem Stress verbesserte Leistungen in der parallelen Bearbeitung einer auditiven und einer visuellen Aufgabe und schließen daraus eine stressbedingt höhere Effizienz in der kognitiven Flexibilität. Duncko, Johnson, Merikangas und Grillon (2009) berichten auch schnellere Reaktionszeiten in einer Wiedererkennungsaufgabe unter akutem Stress. Jedoch zeigte sich im Trend, dass diese zu Lasten höherer Fehlerraten gehen. Die Autoren schließen daraus, dass akuter Stress die Reaktion auf potenziell gefährliche Stimuli beschleunigt und

dadurch erleichtert, worunter jedoch die Genauigkeit der getroffenen Reaktion leidet. Andere Studien kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass akuter Stress zu höheren Reaktionszeiten und damit verbundenen schlechteren Leistungen in Arbeitsgedächtnisaufgaben führt (zum Beispiel Schoofs, Preuß & Wolf, 2008). Shields et al. (2016) finden in ihrer Meta-Analyse insgesamt einen hemmenden Effekt von Stress auf die Arbeitsgedächtnisleistung. Dennoch bleibt die Richtung des Effektes von akutem Stress auf das Arbeitsgedächtnis umstritten. Dies liegt zu erheblichen Teilen auch daran, dass verschiedene Arbeitsgedächtnisaufgaben auf verschiedene Facetten exekutiver Funktion abzielen und Stresseffekte wahrscheinlich von den involvierten Funktionen abhängen (Hermans, Henckens, Joëls & Fernández, 2014; Wirth, 2015). Während vor allem in Aufgaben mit vergleichsweise niedrigem kognitivem Anspruch eine derart inkonsistente Befundlage herrscht, zeigt sich ein Trend, dass anspruchsvollere Aufgaben wie beispielsweise das logische Schlussfolgern unter dem Einfluss von akutem Stress weniger gut bearbeitet werden (Beilock & Carr, 2005; Gimmig, Huguet, Caverni & Cury, 2006; Vendetti, Knowlton & Holyoak, 2012). Auch für Effekte auf das Langzeitgedächtnis zeichnet sich zunehmend ein konsistentes Bild, das einen leistungssteigernden Einfluss von akutem Stress in der Enkodierungsphase suggeriert, während der Abruf von Gedächtnisinhalten unter akutem Stress erschwert ist (Finsterwald & Alberini, 2014; Wolf, 2009).

Der kognitive Load der bearbeiteten Aufgaben scheint also eine Rolle zu spielen, möchte man den Einfluss von akutem Stress auf die kognitive Performanz besser verstehen. Außerdem sollte berücksichtigt werden, dass durch akuten Stress sekretiertes Cortisol seine Wirkung durch die Bindung an den GR und MR entfaltet. Die Aktivität und Dichte dieser Rezeptoren sind wiederum vor allem genetisch determiniert. Somit liegen interindividuelle Unterschiede im Zusammenhang zwischen Stress und kognitiver Performanz auf der Hand (DeRijk et al., 2006; Joëls et al., 2008; Wüst et al., 2004). Mit dem Aspekt genetischer Assoziationen beschäftigen sich daher die Studien 2 und 3.

Auch auf lange Sicht zeigt sich ein Effekt von Stress auf kognitive Funktionen, der im Feld jedoch weniger kontrovers diskutiert wird: Auswirkungen von andauerndem Stress deuten relativ konsistent in Richtung einer Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit (Marin et al., 2011; McEwen & Sapolsky, 1995). Weiterhin zeigt sich sowohl in Tierstudien als auch in Studien im Humanbereich, dass chronischer Stress atrophische Wirkungen auf den Hippocampus hat und einen schnelleren Alterungsprozess bewirkt (Conrad, 2008; De Kloet et al., 2005). Besonders die Abnahme des Hippocampalvolumens findet sich auch in depressiven Patienten, Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung und Personen, die unter dem Cushingssyndrom leiden (De Kloet et al., 2005; Shin, Rauch & Pitman, 2006). Alle drei Pathologien sind ihrerseits assoziiert

mit kognitiven Defiziten und stützen somit die These einer Verschlechterung kognitiver Funktionen durch chronischen Stress (Marin et al., 2011). Da sich die folgenden Studien jedoch vornehmlich mit dem Zusammenhang zwischen akutem Stress und kognitiver Performanz befassen, sei auch hier auf weiterführende Literatur verwiesen, die den Zusammenhang zwischen chronischem Stress und assoziierten Psychopathologien und kognitiven Funktionen behandelt (Brandes et al., 2002; Rock, Roiser, Riedel & Blackwell, 2014).

### 3. Untersuchungen und Ergebnisse

Im Folgenden werden die sechs zu dieser Dissertation gehörenden Studien vorgestellt, die das oben zusammenfassend beschriebene Wissen zu biologischen Mechanismen von Stress und deren Auswirkungen auf kognitive und affektive Funktionen erweitern sollen. Dabei untersuchen die ersten beiden Studien die Auswirkungen von akutem Stress auf die menschliche Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Aufgabenschwierigkeit und genetischer Prädisposition auf den in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Rezeptorgenen NR3C1 und NR3C2. In der dritten Studie wird ein Zusammenhang zwischen genetischer Variation auf dem Serotonintransportergen und Stressverarbeitung aufgezeigt. In der vierten Studie folgt ein methodischer Exkurs. Hier wird das schon lange in der Forschung etablierte Konstrukt des Antwortstils in einen molekulargenetischen Kontext eingebettet und als mögliche objektive Methode zur Messung stressrelevanter Traits diskutiert. Die letzten beiden Studien befassen sich schließlich mit den Effekten von chronischem Stress und Persönlichkeit auf die beiden stressassoziierten, affektiven Störungen Depression und Burnout.

Im Folgenden werden die Studien mit ihren Kernergebnissen beschrieben. Um auch Details bezüglich der Methodik oder der Analysen nachvollziehen zu können, befinden sich die Originalpublikationen im Anhang der Arbeit.

#### **3.1 Studie 1: Der Einfluss von akutem Stress auf kognitive Funktionen: Eine Frage der**

##### **Aufgabenschwierigkeit?**

*Plieger, T., Felten, A., Diks, E., Tepel, J., Mies, M., & Reuter, M. (2017). The impact of acute stress on cognitive functioning: a matter of cognitive demands? Cognitive Neuropsychiatry, 22(1), 69-82.*

Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, finden sich zahlreiche Hinweise, die einen Einfluss von akutem Stress auf kognitive Funktionen nahelegen, wobei jedoch bis heute unklar bleibt, ob Stress zu einer Verbesserung oder Verschlechterung von kognitiver Performanz führt. Dies könnte zum einen daran liegen, dass in vorangegangenen Studien bisher sehr viele verschiedene Funktionen exekutiver Kontrolle und des Gedächtnisses untersucht wurden, dabei aber selten exakte Abgrenzungen zwischen Teilfunktionen oder –prozessen erfolgten. Im Zusammenhang damit bleibt auch fraglich, ob die Aufgabenkomplexität, die je nach betrachteter Funktion oder betrachtetem Prozess sehr unterschiedlich ausfallen kann, eine moderierende Rolle für den

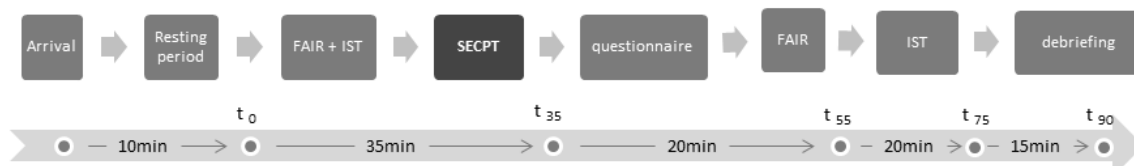
Zusammenhang zwischen Stress und kognitiver Leistung einnimmt. Zum anderen lassen vorangegangene Studien weitestgehend außer Acht, dass es interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität gibt, die dazu führen könnten, dass manche Personen in ihrer Leistungsfähigkeit von Stress profitieren, während andere dadurch in ihrer Performanz geschwächt werden.

In der vorliegenden Studie wird deshalb eine mögliche Interaktion zwischen der individuellen Stressreaktivität und der Aufgabenschwierigkeit auf die Performanz in kognitiven Aufgaben untersucht. Hierfür werden eine selektive Aufmerksamkeitsaufgabe mit geringer Aufgabenschwierigkeit und eine Aufgabe mit hohen kognitiven Anforderungen, die logisches Schlussfolgern erfordert, kontrastiert. Aufmerksamkeitsprozesse sind eine wichtige Voraussetzung für die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Darüber hinaus lässt sich die Steuerung selektiver Aufmerksamkeit sogar als integraler Bestandteil dessen bezeichnen, da neben der Aktivität in sensorischen Arealen die präfrontal stattfindende top-down Kontrolle, d.h. das gezielte bedeutungsbezogene Ansteuern von Reizen aus der Umgebung, eine wichtige Rolle für die Auswahl der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses spielt (Sänger, Bechtold, Schoofs, Blaskewicz & Wascher, 2014). In relativ leichten Arbeitsgedächtnisaufgaben, die vor allem Aufmerksamkeitsprozesse abtesten, fanden sowohl Beste et al. (2013) als auch Duncko et al. (2009) verbesserte Reaktionszeiten bei akut gestressten Probanden, wobei jedoch Duncko et al. (2009) gleichzeitig eine höhere Fehlerrate bei ebendiesen Probanden fanden. Im Gegensatz dazu berichten Schoofs et al. (2008) langsamere Reaktionszeiten und höhere Fehlerraten sowohl in einer einfachen 2-back Aufgabe als auch in einer etwas anspruchsvolleren 3-back Aufgabe. Oei et al. (2006) fanden in einer Sternberg-Aufgabe lediglich eine Verschlechterung in schwierigeren Versuchsdurchgängen, jedoch keine stressbedingten Veränderungen in Versuchsdurchgängen mit geringer Schwierigkeit. Somit stellt sich neben der Aufgabenschwierigkeit auch die Frage, ob durch das Einwirken von Stress bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben eher Akkuratessse oder eher Schnelligkeit beeinflusst wird. Für Effekte von akutem Stress auf schlussfolgerndes Denken gibt es bisher wenig Evidenz. Vendetti et al. (2012) zeigten, dass Probanden nach leichtem akutem Stress schlechter in einer verbalen schlussfolgernden Aufgabe abschnitten, jedoch nahmen die Autoren keine Cortisolproben während der Untersuchung, sodass keine Aussage über die tatsächliche biologische Wirkung des Stressors getroffen werden konnte. Bis zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie lagen keine anderen publizierten Studien vor, die sich mit Effekten stressinduzierter Cortisolspiegel auf die Unterscheidung zwischen wenig anspruchsvollen Aufmerksamkeitsaufgaben und anspruchsvolleren Aufgaben, für die schlussfolgerndes Denken erforderlich ist, befassen.

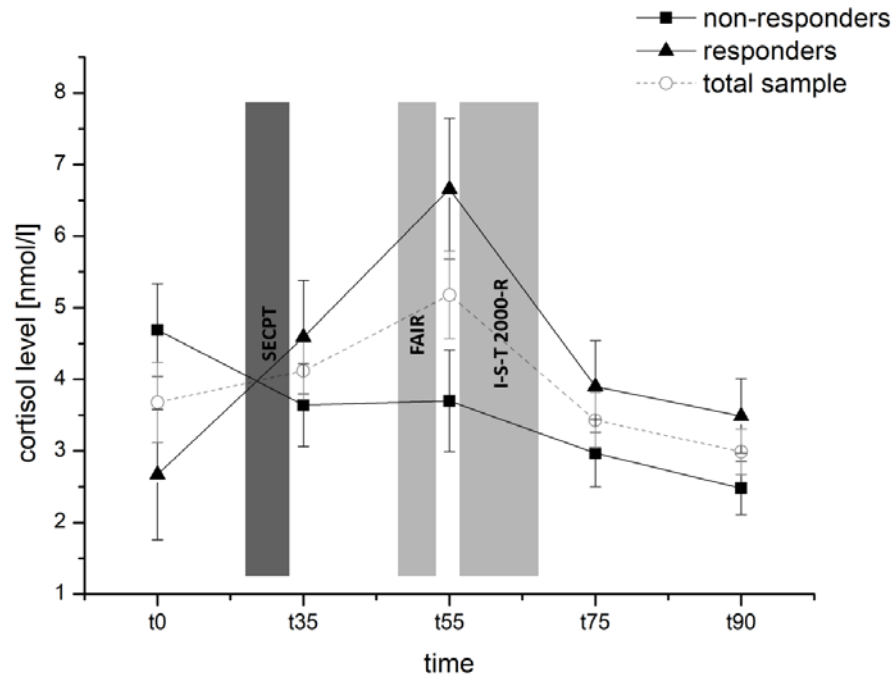
Die Stichprobe dieser ersten Studie bestand aus  $N = 43$  gesunden Männern. Es wurden nur Männer untersucht, um bekannte menstruelle Effekte respektive Effekte hormoneller Kontrazeptiva auf die Cortisolreaktivität von Frauen auszuschließen (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer & Hellhammer, 1999). Geschlechtshormone sind wie das Cortisol ebenfalls Steroide (Peper, van den Heuvel, Mandl, Pol & van Honk, 2011) und vor allem das Gestagen Progesteron, das während eines Monatszyklus erhebliche Konzentrationsschwankungen aufweist, interagiert mit dem für die Stressreaktion relevanten Cortisol. Dies ist in Teilen darin begründet, dass Progesteron zum einen eine metabolische Vorstufe zum Cortisol darstellt und zum anderen mit Cortisol um Bindungsstellen im Blut konkurriert (Karalis, Goodwin & Majzoub, 1996; McEwen, de Kloet & Wallach, 1976; Simpson & Waterman, 1988). Steroide sind lipophil und aus diesem Grund nur gebunden im Blut anzutreffen (Huppelsberg & Walter, 2013). Da sowohl Progesteron als auch Cortisol im Blut an das Globulin Transcortin binden, finden sich zyklusabhängig verschiedene Konzentrationen freien Cortisols im Saliva (Kirschbaum et al., 1999).

Um ein möglichst hohes Level an Stress durch das Stressparadigma zu erzielen, wurden maßgeblich testunerfahrene Studenten aus dem ersten Semester und Männer, die nicht Psychologie studierten, rekrutiert. Dies sollte sicherstellen, dass keine Vorerfahrungen mit einem akuten Stressparadigma bestanden. Als Stressor wurde der *Socially Evaluated Cold Pressor Test* (SECPT; Schwabe, Haddad & Schächinger, 2008) ausgewählt. Der SECPT stellt eine Erweiterung des *Cold Pressor Tests* dar (Lovallo, 1975; Minkley, Schröder, Wolf & Kirchner, 2014), bei dem der Proband seine Hand über einen Zeitraum von drei Minuten in  $0 - 4\text{ }^{\circ}\text{C}$  kaltes Wasser halten muss. Der SECPT beinhaltet, wie der Name es vermuten lässt, zusätzlich noch eine sozial-evaluative Komponente durch einen – im Optimalfall - gegengeschlechtlichen Versuchsleiter: Zunächst wird dem Probanden vor Immersion der Hand nicht mitgeteilt, wie lange er die Hand im Wasser behalten soll, sondern er wird lediglich instruiert, so lange wie möglich durchzuhalten. Währenddessen wird der Proband gefilmt und dazu angehalten, über den gesamten Zeitraum der drei Minuten in die Kamera zu schauen. Außerdem kommt der Versuchsleiterin eine wichtige Rolle zu, da diese während der drei Minuten vorgibt, das Verhalten des Probanden zu protokollieren und dabei sehr distanziert auftritt und auf keinerlei Versuche sozialer Kontaktaufnahme eingeht. Um authentisch zu wirken, verhält sich die Versuchsleiterin von Anfang an sehr kühl gegenüber dem Probanden. Nimmt ein Proband seine Hand vor Ablauf der drei Minuten aus dem Wasser, so wird er angewiesen, dennoch weiter in die Kamera zu schauen. Außerdem wird er weiterhin von der Versuchsleiterin überwacht. Um jegliche Effekte empfundener sozialer Unterstützung zu vermeiden und die Authentizität der Versuchsleiterin zu wahren, waren Versuchsleiterinnen und Proband einander stets unbekannt.

Um diurnale Effekte des Cortisolspiegels auszuschließen, wurden sämtliche Messungen zwischen 15.00h und 17.00h oder zwischen 17.00h und 19.00h durchgeführt. Vor dem Experiment wurden die Probanden gebeten, auf Nikotin, Koffein oder Nahrungsaufnahme (außer Wasser) zu verzichten. Nach einer anfänglichen Ruhephase von zehn Minuten wurde die erste Cortisolmessung zur Festlegung des Ausgangswertes genommen. Daraufhin folgte der erste Teil der kognitiven Testung, bei der das Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar in seiner revidierten Form (FAIR-2; Moosbrugger & Oehlschlägel, 2011) und zwei Subskalen des Intelligenzstrukturtest (I-S-T 2000R; Liepmann, Beauducel, Brocke & Amthauer, 2007) eingesetzt wurden. Beim FAIR-2 wird der Proband aufgefordert, auf zwei Seiten mit je 20 Zeilen á 20 Items Zielreize unter Distraktoren zu detektieren. Aufgrund seiner Struktur erlaubt der FAIR-2 die Unterscheidung zwischen Bearbeitungsgenauigkeit und Arbeitsgeschwindigkeit. Die Multiplikation beider Werte ergibt den FAIR-2 Gesamtscore. Bei den Subskalen des I-S-T 2000R handelte es sich zum einen um eine übliche Matrizenaufgabe und zum anderen um die Figurenauswahlaufgabe, bei der aus verschiedenen Fragmenten auf geometrische Figuren geschlossen werden soll. Nach der ersten Durchführung der kognitiven Testung wurden die Probanden dem SECPT unterzogen. Daraufhin wurde zur Überbrückung einiger Minuten ein Fragebogen ausgefüllt, um dann die *post-stress* Messung der kognitiven Batterie mit den jeweiligen Parallelversionen des FAIR-2 und des I-S-T 2000R durchzuführen. Danach folgten weitere Fragebögen und die Aufklärung des Probanden. Über das Experiment hinweg wurden insgesamt fünf Cortisolproben entnommen. Parallel zur Cortisolprobe gaben die Probanden außerdem jeweils ihr subjektives Befinden mithilfe der Befindlichkeitsskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter (BSKE30; Janke, Erdmann, Hüppe & Debus 1999) an. Der Entnahmezeitpunkt der dritten Probe lag 20 Minuten nach Beendigung des SECPT, um den vermuteten Maximalwert des Cortisolspiegels zu erfassen. Einen schematischen Überblick über den Ablauf der Untersuchung gibt Abbildung 1.1.



**Abbildung 1.1:** Ablauf des Experiments. Die Cortisolproben wurden zu den Zeitpunkten  $t_0$  -  $t_{90}$  genommen.



**Abbildung 1.2:** Cortisolverläufe der Respondergruppen und der gesamten Stichprobe. Der SECPT wurde direkt vor der zweiten Cortisolprobe ( $t_{35}$ ) durchgeführt. Die dritte Probe ( $t_{55}$ ) wurde zwischen den post-stress Messungen von FAIR-2 und I-S-T 2000-R entnommen.

Um die differentielle Stressreaktivität mit in die Analysen aufzunehmen, wurde die Stichprobe *post hoc* in Abhängigkeit von der biologischen Stressreaktion der Probanden in Cortisol Responder und Cortisol Non-Responder aufgeteilt. Dies geschah nach einem aus der Literatur entlehnten Kriterium. Personen mit einem Konzentrationsanstieg von mindestens 25% vom Ausgangswert zum Maximalwert nach dem Stressor (hier  $t_{55}$ ) wurden als Responder klassifiziert (Miller, Plessow, Kirschbaum & Stalder, 2013). Miller et al. (2013) schlagen in ihrer Studie bei einer Messungengenauigkeit von 8% einen Anstieg von 15.5% als Kriterium vor. Da in der vorliegenden Studie eine höhere Messungengenauigkeit von 13% vorlag, wurde ein konservativeres Kriterium von 25% angelegt. Dadurch ergaben sich  $n = 15$  Responder und  $n = 28$  Non-Responder, die sich nicht in ihrem Cortisol Ausgangswert unterschieden ( $F_{1,41} = 3.207$ ,  $p = .081$ ), jedoch erwartungsgemäß signifikant verschiedene Verläufe im Cortisolspiegel über das Experiment hinweg aufwiesen ( $F_{4,38} = 7.582$ ,  $p < .001$ ) (siehe Abbildung 1.2).

Um potenzielle Störvariablen auszuschließen, wurden verschiedene Kontrollanalysen durchgeführt. Das Alter korrelierte lediglich mit der Cortisol Ausgangsmessung ( $r = -.318$ ,  $p = .038$ ). Die Cortisolkonzentration war zu keinem anderen Zeitpunkt mit dem Alter assoziiert und auch die beiden Respondergruppen unterschieden sich nicht in ihrem Durchschnittsalter ( $F_{1,41} = 0.004$ ,  $p = .949$ ). Weder Ausgangswert noch Reaktivität unterschieden sich für die zwei Uhrzeiten, zu denen das Experiment stattfand (alle  $p > .169$ ). Da die Versuchsleiterin eine wesentliche Rolle für die Stressinduktion spielt, wurde auch kontrolliert, ob es systematische



Unterschiede in der Cortisolreaktivität für die einzelnen Versuchsleiterinnen gab, was ebenfalls nicht der Fall war (alle  $p > .175$ ). Da es Probanden gab, die ihre Hand nicht über den gesamten Zeitraum der drei Minuten im Eiswasser behielten, wurde ebenfalls geprüft, ob die Zeit im Wasser einen Einfluss auf die Cortisolantwort nahm. Auch hier ließen sich weder Korrelationen mit den Cortisolwerten zu den verschiedenen Zeitpunkten (alle  $p > .130$ ) noch Unterschiede zwischen den beiden Respondergruppen ( $F_{1,41} = 0.243$ ,  $p = .625$ ) beobachten.

Im nächsten Schritt wurden die beiden Respondergruppen hinsichtlich ihrer Leistung in den kognitiven Aufgaben verglichen. Für die Leistungen im FAIR-2 gab es keine Unterschiede in der *pre-stress* Bedingung, d.h. keine habituellen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (alle  $p > .256$ ). Im Unterschied zu der ursprünglichen Publikation (siehe Anhang 6.1) fand sich nach den Reanalysen der Cortisolproben in einer 2 x 2 ANOVA auch kein Interaktionseffekt aus Respondergruppe und Zeitpunkt (*pre-stress* vs. *post-stress*) auf die Bearbeitungsgeschwindigkeit ( $p = .837$ ) oder Akkuratessse ( $p = .672$ ) im FAIR-2. Somit fiel die Gesamtleistung<sup>8</sup> im FAIR-2 in der *post-stress* Bedingung zwischen den Respondergruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden aus ( $p = .979$ ). Für die beiden Subtests des I-S-T 2000R gab es ebenfalls keine Gruppenunterschiede in der *pre-stress* Messung (alle  $p > .254$ ). Auch in der *post-stress* Bedingung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Respondergruppen (alle  $p > .738$ ).

Zusammenfassend zeigte sich, anders als von Beste et al. (2013) und von Duncko et al. (2009) angenommen, kein Effekt von Stress auf die kognitive Leistung in einer einfachen Aufgabe in Richtung einer schnelleren Bearbeitungsgeschwindigkeit oder höheren Genauigkeit.

Dennoch gibt es bereits Evidenz dafür, dass Aufmerksamkeit in stressvollen Situationen vermehrt selektiv eingesetzt wird, weil kognitive Ressourcen unter Stress limitiert sind (Chajut & Algom, 2003). Dies führt vor allem zu einer verstärkten Ausblendung irrelevanter Informationen. Aus einer evolutionären Perspektive scheint dies trotz der fehlenden Evidenz in der vorliegenden Studie durchaus sinnig, weil eine stärkere Selektion von zu verarbeitender Information in einer gefahrenreichen Situation eine schnelle Entscheidung zugunsten einer Kampf- oder Fluchtreaktion unterstützt.

Hinsichtlich der anspruchsvolleren Aufgaben, die schlussfolgerndes Denken erforderten, ließen sich ebenfalls keine signifikanten Effekte des stressinduzierten Cortisolspiegels beobachten. Dies spricht nicht dafür, dass die kognitive Anforderung einer Aufgabe tatsächlich eine Rolle für die Effekte von Stress auf die kognitive Leistungsfähigkeit spielt. Eine Beeinflussbarkeit einfacher versus komplexerer kognitiver Prozesse macht aus evolutionärer Perspektive jedoch sehr viel

---

<sup>8</sup> Die FAIR-2 Gesamtleistung wird berechnet als Produkt aus Geschwindigkeit und Akkuratessse

Sinn: Akute Stresssituationen sind dieser Perspektive nach Notfallsituationen, in denen Verhalten und Physiologie plötzlich angepasst werden müssen, um das Überleben zu sichern. In diesem Fall spielen einfache, schnelle kognitive Prozesse wie die Ausrichtung von Aufmerksamkeit eine wesentlich größere Rolle als schwierigere tiefergehende kognitive Prozesse wie schlussfolgerndes Denken, für die bei akuter Bedrohung ohnehin keine Zeit bleibt. Demnach erscheint eine Umlenkung kognitiver Ressourcen hin zu den einfachen, eher oberflächlichen kognitiven Prozessen und weg von den schwierigen, vertiefenden Prozessen sinnvoll. Auf Basis der vorliegenden Studie lassen sich diese Annahmen jedoch nicht bestätigen. Ein entscheidender Grund hierfür könnte die mit  $N = 43$  als recht klein zu bewertende Stichprobe sein. Die Tatsache berücksichtigend, dass vorherige Studien zu qualitativ konträren Ergebnissen kamen, muss jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden, dass es noch weitere individuelle Faktoren geben muss, die den Zusammenhang zwischen Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit moderieren, sodass interindividuelle Differenzen mit der Berücksichtigung der individuellen Stressreaktivität in der vorliegenden Studie schlicht nicht ausreichend gewürdigt wurden. Mit der zusätzlichen Betrachtung molekulargenetischer Variablen nähert sich die folgende Studie 2 diesem potenziellen Problem. Ein weiterer Nachteil dieser Studie ist, dass mit selektiver Aufmerksamkeit und schlussfolgerndem Denken Fähigkeiten abgefragt wurden, die sich qualitativ unterscheiden, auch wenn beide sich im Bereich der visuell-räumlichen Aufgaben befinden. Dies macht einen belastbaren Vergleich zwischen Aufgaben mit niedrigen und hohen Anforderungen eher schwierig. Dieses methodische Problem lässt sich jedoch nicht ohne Weiteres beheben, da es einerseits schwierig ist, anspruchsvolle Aufgaben zu finden, die sich nur auf die selektive Aufmerksamkeit beziehen und es andererseits auch keine anspruchslosen Aufgaben gibt, die abstrakt-logisches Denken abtesten. Ein weiterer potenzieller Nachteil der vorliegenden Studie ist der Verzicht auf eine Kontrollgruppe. Die Entscheidung gegen diese fiel aufgrund der zahlreichen Befunde, die die Wirksamkeit des SECPT als Stressor belegen (zum Beispiel Guenzel, Wolf & Schwabe, 2014; Kinner, Het & Wolf, 2014; Schwabe et al., 2008, 2010). Außerdem war es erklärtes Ziel der Studie, differentielle Effekte von Stress auf die Leistungsfähigkeit zu erfassen, also Unterschiede zwischen Personen festzustellen, die die exakt gleiche Prozedur durchlaufen hatten.

**3.2 Studie 2: Der Einfluss genetischer Variationen des Glukokortikoidrezeptorgens (NR3C1) und des Mineralokortikoidrezeptorgens (NR3C2) auf den Zusammenhang zwischen Cortisolreaktivität und kognitiver Leistungsfähigkeit unter akutem Stress**

*Plieger, T., Felten, A., Splittgerber, H., Duke, É, & Reuter, M. (2018). The role of genetic variation in the glucocorticoid receptor (NR3C1) and mineralocorticoid receptor (NR3C2) in the association between cortisol response and cognition under stress. Psychoneuroendocrinology.*

Um interindividuelle Differenzen in der Stressreaktivität und deren Folgen für die kognitive Leistungsfähigkeit unter Stress besser zu verstehen, scheint es sinnvoll, auch genetische Variationen zu berücksichtigen, die mit der Aktivität der HPA – Achse assoziiert sind. Dies ist sinnig, wenn man sich vor Augen führt, dass eine Wirkung von Cortisol erst durch die Bindung an dessen Rezeptoren erfolgt, sodass genetisch bedingte Unterschiede in Bau und Funktion dieser Rezeptoren möglicherweise auch interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität erklären können. Cortisolaffine Rezeptoren (GR und MR) werden wiederum auch im Präfrontalkortex exprimiert, was sie zu vielversprechenden Kandidaten für eine Beteiligung am Zusammenhang zwischen Cortisol und kognitiver Leistungsfähigkeit macht (Spijker & Van Rossum, 2012; Vogel et al., 2016). Wie in Kapitel 1.3.1 dargestellt, wurden bereits verschiedene Polymorphismen des für den GR kodierenden NR3C1 Gens mit der endokrinen Stressreaktivität in Verbindung gebracht (zum Beispiel De Rijk, 2009; Li-Tempel et al., 2016; Taylor et al., 2014). Für das NR3C2 Gen, das für den MR kodiert, ist die Befundlage etwas dünner, legt jedoch auch eine Bedeutung verschiedener Polymorphismen für die Erklärung von interindividuellen Unterschieden in der HPA – Achsenreaktivität nahe (De Rijk et al., 2006; Van Leeuwen et al., 2011). Auch auf phänotypischer Ebene zeigt sich in vielen Studien ein Einfluss dieser beiden Gene. So wurde für verschiedene auf dem NR3C1 oder dem NR3C2 Gen lokalisierte SNPs ein Einfluss auf depressive Symptomatik und depressionsähnliche Traits nachgewiesen (Klok et al., 2011; Schatzberg et al., 2014; van West et al., 2006; Vinkers, Joels, Kahn & Boks, 2014; Vinkers et al., 2015). Affektive Störungen wie die Depression sind häufig begleitet von kognitiven Einschränkungen und umgekehrt gehen neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. Demenzen oft mit depressiven Symptomen einher (Korczyń & Halperin, 2009). Zudem ist, wie in der vorangegangenen Studie beschrieben, auch ein Einfluss von akutem Stress auf die kognitive Leistungsfähigkeit empirisch gut abgesichert. Erstaunlicherweise gibt es jedoch wenig Evidenz, die einen Einfluss der genannten Gene auf kognitive Funktionen belegt. So gibt es zwar zahlreiche Befunde, die eine Beteiligung des MR an kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Langzeitgedächtnis und auch emotionaler Informationsverarbeitung

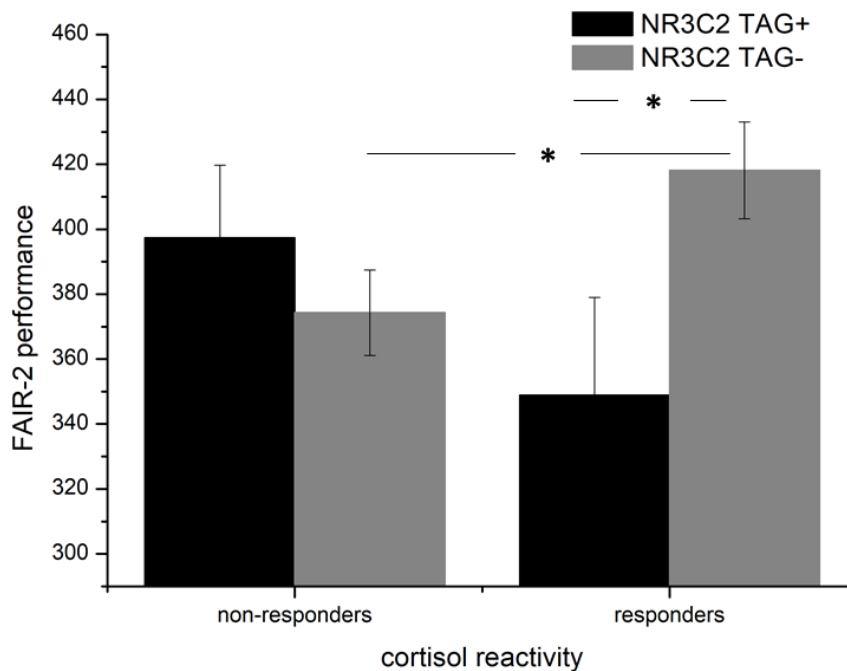
nahelegen (zum Beispiel De Kloet et al., 2016; Hamstra, De Kloet, Van Hemert, De Rijk & Van der Does, 2015; Schwabe, Tegenthoff, Höffken & Wolf, 2013; Vogel et al., 2016), jedoch findet sich kaum eine molekulargenetische Betrachtung dieses Zusammenhangs. Pan, Wang und Aragam (2011) fanden in einer genomweiten Assoziationsstudie Hinweise auf einen Einfluss von NR3C2 SNPs auf den IQ. Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, ist diese das gesamte Genom untersuchende Herangehensweise jedoch wenig theoretisch begründet. Erst kürzlich veröffentlichten Keller und Kollegen (2017) eine Studie, die den Zusammenhang des tonischen Cortisolspiegels (also unabhängig von akutem Stress) mit verschiedenen kognitiven Funktionen unter Berücksichtigung möglicher Einflüsse verschiedener SNPs auf den beiden genannten Genen untersuchte. Die Autoren fanden, dass einige Polymorphismen des NR3C1 Gens mit Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung assoziiert waren, während NR3C2 Polymorphismen einen Einfluss auf die Enkodierung und den Abruf von Langzeitgedächtnisinhalten nahmen. Bisher findet sich jedoch keine Studie, die die Interaktion von Cortisolreaktivität nach akutem Stress und genetischer Variation auf den beiden Rezeptorgenen in Bezug auf kognitive Performanz betrachtet. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs ist aber insofern wichtig, als dass der Effekt von Cortisol auf kognitive Funktionen – wie oben beschrieben – über die Bindung an affine Rezeptoren vermittelt wird. Somit war das erste Ziel der vorliegenden Studie, vorherige Befunde zur Beteiligung der Gene NR3C1 und NR3C2 an interindividuellen Unterschieden in der Stressreaktion zu replizieren. Weiterhin sollte eine mögliche Interaktion zwischen diesen Genen und der endokrinen Stressreaktivität auf die in Studie 1 beschriebenen Funktionen unter akutem Stress untersucht werden.

**Tabelle 2.1:** Häufigste Haplotypen des NR3C1 und NR3C2 Haplotypblocks, die sich aus den Analysen ergaben.

	<b>alleles</b>	<b>frequency</b>	<b>carriers (n)</b>
<b>NR3C1</b>			
Haplotype 1	TACCTGC	12.9 %	28
Haplotype 3	CATCTAG	46.0 %	81
Haplotype 6	CATTTAC	22.6 %	49
Haplotype 9	CCTCCAG	14.5 %	32
<b>NR3C2</b>			
Haplotype 1	CAC	47.2 %	85
Haplotype 4	TAG	11.8 %	28
Haplotype 5	TGG	39.1 %	75

In der vorliegenden Studie 2 wurde mit einer Erweiterung der Untersuchungsgruppe aus Studie 1 gearbeitet, sodass die Stichprobe auch hier lediglich aus Männern bestand, die allesamt gesund waren, keinerlei Vorerfahrung mit Stressparadigmen aufwiesen und der jeweiligen Versuchsleiterin unbekannt waren. Das Gesamtstichprobe bestand aus  $N = 123$  Männern mit einem mittleren Alter von  $M = 26.30$  ( $SD = 7.63$ ). Auch der zeitliche Ablauf und die eingesetzten Verfahren waren identisch mit Studie 1. Zusätzlich wurden hier jedoch genetische Informationen der Probanden ausgewertet, indem zehn SNPs auf dem NR3C1 Gen und vier SNPs auf dem NR3C2 Gen mithilfe einer MALDI-TOF Massenspektrometrie mit dem MassARRAY-4 System (Agena Bioscience; Hamburg) genotypisiert wurden. Für die SNPs beider Gene wurden Haplotypanalysen gerechnet. Dabei wurde für das NR3C1 Gen ein Haplotypblock mit sieben SNPs und für das NR3C2 Gen ein Haplotypblock mit 3 SNPs identifiziert (siehe Tabelle 2.1; Berechnungen bezüglich des Hardy Weinberg Equilibriums und eine visualisierte Darstellung der Haplotypblöcke finden sich in der Originalpublikation in Anhang 6.2). Auch in dieser Studie wurde die Stichprobe nach dem Kriterium von Miller et al. (2013) in  $n = 51$  Responder und  $n = 70$  Non-Responder eingeteilt (2 Probanden wurden aufgrund unvollständiger Cortisolwerten nicht in die Analysen aufgenommen). Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Cortisolbaseline ( $p = .004$ ) und signifikant verschiedene Verläufe über den Zeitraum des Experimentes hinweg ( $F_{2,683, 116} = 26.359$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .181$ ). Für eine genauere Ergebnisdarstellung sei für die Cortisolkurven und die deskriptiven Statistiken auf die entsprechende Originalpublikation und das Corrigendum verwiesen (Anhang 6.2).

Für den Haplotypblock auf dem NR3C1 Gen fand sich ein signifikanter Effekt in Bezug auf die Cortisolreaktivität ( $F_{4, 115} = 3.398$ ,  $p = .009$ ,  $\eta^2 = .028$ ): Träger der Haplotypvariante 1 (TACCTGC,  $n = 28$ ) reagierten mit einem signifikant höheren Anstieg des Cortisolspiegels infolge des SECPT (t55) als Nichtträger dieses Haplotyps. Es zeigte sich außerdem ein Zeitpunkt x NR3C2 Haplotyp Interaktionseffekt ( $F_{4, 118} = 2.802$ ,  $p = .025$ ,  $\eta^2 = .023$ ), bei dem Träger des Haplotyps 4 (TAG,  $n = 28$ ) eine größere Cortisolreaktivität auf den Stressor zeigten als Nichtträger. Dieser Effekt hielt einer Bonferronikorrektur für multiples Testen (adjustiertes  $\alpha \leq .017$ ) jedoch nicht stand. Wie oben beschrieben war das eigentliche Ziel der Studie die Untersuchung möglicher Interaktionen zwischen Respondergruppe und genetischer Variation auf den Rezeptorgenen. Hier fanden sich für den NR3C1 Haplotyp weder für die Aufmerksamkeitsaufgabe noch für die Aufgaben zum logischen Schlussfolgern (alle  $p > .200$ ) Haupt- oder Interaktionseffekte. Auch für den NR3C2 Haplotyp fanden sich keine Haupt- oder Interaktionseffekte für logisches Schlussfolgern (alle  $p$



**Abbildung 2.1:** Interaktion NR3C2 Haplotyp x Cortisol Respondergruppe auf die Aufmerksamkeitsleistung. TAG + sind Träger des Haplotyp 4. (+  $\leq .100$ , \*  $\leq .010$ , \*\*  $\leq .001$ )

> .320). Jedoch gab es einen Interaktionseffekt zwischen Respondergruppe und NR3C2 Haplotyp auf die Aufmerksamkeitsleistung im FAIR-2 ( $F_{1, 119} = 4.741$ ,  $p = .031$ ,  $\eta^2 = .039$ ): In der Non-Respondergruppe zeigten Träger des Haplotyps 4 signifikant bessere Aufmerksamkeitsleistungen als Nichtträger dieses Haplotyps. In der Respondergruppe zeigte sich ein umgekehrtes Bild mit besseren Aufmerksamkeitsleistungen bei den Trägern des Haplotyps 4 (siehe Abbildung 2.1). Dieser Effekt zeigte sich in der Geschwindigkeitskomponente ( $F_{1,119} = 5.781$ ,  $p = .18$ ,  $\eta^2 = .047$ ), während sich für die Akkuratessse keine Interaktion aus Respondergruppe und NR3C2 Haplotyp ergab ( $p = .745$ ).

Somit konnte in der vorliegenden Studie zunächst eine Beteiligung des NR3C1 Gens an der Stressreaktion bestätigt werden. Jedoch zeigten sich teilweise gegenläufige Effekte zu vorangegangenen Studien. So fanden zum Beispiel Li-Tempel et al. (2016), dass das G – Allel des sehr prominenten BCL1 Polymorphismus mit höherer HPA – Achsenreaktivität assoziiert war. Der BCL1 war auch Teil des Haplotypblocks in der vorliegenden Studie. Hier war jedoch das C – Allel Teil des Haplotyps, der mit höheren Cortisolspiegeln assoziiert war. In der Tendenz finden auch Taylor et al. (2014) eine höhere Cortisolreaktivität des C – Allels, jedoch lässt sich dieser Befund kaum mit anderen Studien vergleichen, da die Arbeitsgruppe keinen Laborstressor

verwendete, sondern Soldaten bei einer militärischen Übung begleitete. Für die Bedeutung des NR3C2 Gens für das Verständnis interindividueller Unterschiede in der endokrinen Stressreaktion ergab sich in der vorliegenden Studie weniger Bestätigung, was den bisherigen Forschungsstand mit deutlich mehr signifikanten Befunden in Bezug auf das NR3C1 Gen widerspiegelt. Die wenigen Studien, die einen Einfluss des NR3C2 nahelegen (De Rijk et al., 2006; van Leeuwen et al., 2011), betrachten SNPs, die in der vorliegenden Studie nicht inkludiert waren. Die Interaktion zwischen NR3C2 Haplotyp und Respondergruppe lässt sich mit dem *Yerkes-Dodson-Law* (Yerkes & Dodson, 1908) erklären, das einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen Arousal und Leistungsfähigkeit annimmt, sodass optimale Leistung bei einem mittleren Arousal erbracht werden sollte. Wichtig sind in diesem Modell die Grundannahmen, dass a) Menschen sich deutlich in ihrem Grundarousal unterscheiden und dass b) Stimulation durch Umweltreize individuell als sehr unterschiedlich erregend empfunden werden kann. Folglich ist der Grad „optimaler“ Stimulation durch die Umwelt im Sinne der Leistungsfähigkeit interindividuell sehr unterschiedlich und objektiv/physikalisch gleiche Stressoren können deshalb interindividuell gegensätzliche Einflüsse auf die individuelle Leistungsfähigkeit nehmen. Aus dieser Perspektive heraus könnten die Befunde der aktuellen Studie so interpretiert werden, dass Träger des eher reaktiven Haplotyps 4 unter gleichen Stimulationsbedingungen zu stärkerem Arousal neigen als Träger der anderen Haplotypen. Gleichzeitig sollten Responder situationsübergreifend eher zu Hyperarousal neigen, während Non-Responder eher Hypoarousal verspüren. Für Responder sollte daher die Abwesenheit des reaktiven Haplotyps 4 leistungsförderlich sein, da das Arousal leistungsoptimierend reduziert wird. Für Non-Responder gälte demnach im Umkehrschluss die Förderlichkeit des eher reaktiven Haplotyps 4, der das aus Leistungsperspektive mangelnde Arousal dieser Gruppe kompensiert. Jedoch sollte erwähnt werden, dass es zu den inkludierten SNPs bisher keine Funktionalitätsnachweise gibt, sodass die Annahme einer größeren Reaktivität des Haplotyps 4 einzig auf der Beobachtung basiert, dass Träger dieser Variante zu höheren Cortisolantworten neigen. Es sollte in diesem Zusammenhang außerdem erwähnt werden, dass sich keine Dreifachinteraktion (Respondergruppe x Haplotyp x *pre-stress* vs. *post-stress* Bedingung) fand, sondern lediglich eine Zweifachinteraktion (Respondergruppe x Haplotyp). Die oben beschriebenen Ergebnisse gelten also sowohl für die *pre-stress* als auch für die *post-stress* Aufmerksamkeitsmessung. Dies wiederum scheint logisch, da dem MR nicht nur unter physischen Bedingungen, sondern durch die hohe Affinität von Cortisol auch eine Rolle für die tonische Aktivität des Stresssystems zugeschrieben wird. Wie auch in der vorherigen Studie deuten die Befunde durch das Ausbleiben signifikanter Effekte in den Aufgaben zu

schlussfolgerndem Denken darauf hin, dass der kognitive *Load* einer Aufgabe ein kritischer Faktor für den Effekt von Stress auf kognitive Leistungsfähigkeit zu sein scheint.

Auch in dieser Studie muss einschränkend angemerkt werden, dass durch die alleinige Einbeziehung von männlichen Probanden keine Generalisierbarkeit gegeben ist. Dies gilt insbesondere, weil Shields et al. (2016) in ihrer kürzlich erschienenen Metaanalyse diskutieren, dass das Geschlecht ein möglicher Moderator für die Beziehung zwischen Stress und kognitiven Funktionen sein könnte. Weiterhin ist die Stichprobe in der vorliegenden Studie zu klein, um Epistasiseffekte – also eine Interaktion von Polymorphismen der beiden Gene NR3C1 und NR3C2 – zu untersuchen. Trotz dieser Einschränkungen bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Studie die erste ist, die den Zusammenhang zwischen durch akuten Stress induzierte Cortisolreaktivität und genetischer Variation auf den Rezeptorgenen hinsichtlich kognitiver Funktionen untersucht.

### **3.3 Studie 3: Der Serotonintransporterpolymorphismus (5-HTTLPR) und**

#### ***Stressverarbeitungsstrategien beeinflussen erfolgreiche Emotionsregulation in einer akuten***

##### ***Stresssituation: Peripherphysiologische Evidenz***

*Plieger, T., Melchers, M., Vetterlein, A., Görtz, J., Kuhn, S., Ruppel, M., & Reuter, M. (2017). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and coping strategies influence successful emotion regulation in an acute stress situation: Physiological evidence. International Journal of Psychophysiology, 114, 31-37.*

In der dritten Studie ging es um die Untersuchung von Stressverarbeitungsstrategien und deren Effizienz für die Emotionsregulation in stressvollen Situationen. Wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, ist die Emotionsregulation respektive das *Coping* eine Fähigkeit, die jeden Tag aufs Neue in vielen Situationen benötigt wird. Somit bilden sich über die Zeit relativ stabile Stressverarbeitungsstrategien (Moos & Holahan, 2003; Powers et al., 2002). Auch wenn Bonanno et al. (2004) darauf hinweisen, dass erfolgreiches *Coping* zu einem gewissen Grad situationsabhängige Flexibilität in der Wahl der Strategie erfordert, entscheiden doch gleichzeitig die vornehmlich oder habituell genutzten Strategien über Erfolg und Nichterfolg in der Stressverarbeitung mit. Dementsprechend lässt sich eine situationsstabil erfolglose Verarbeitung von Stress auch mit einigen Psychopathologien in Verbindung bringen. Wie in Kapitel 2.2 dargestellt betrifft dies beispielsweise die Depression (D'Avanzato et al., 2013), Angststörungen (Jazaieri et al., 2015), Zwangsstörungen (De Wit et al., 2015) oder – eher subklinisch – die Impulsivität (Gross, 1998b). Hier findet sich eine sehr offenkundige Nähe zum serotonergen System, dessen Aktivität bereits mit den beschriebenen Phänotypen assoziiert

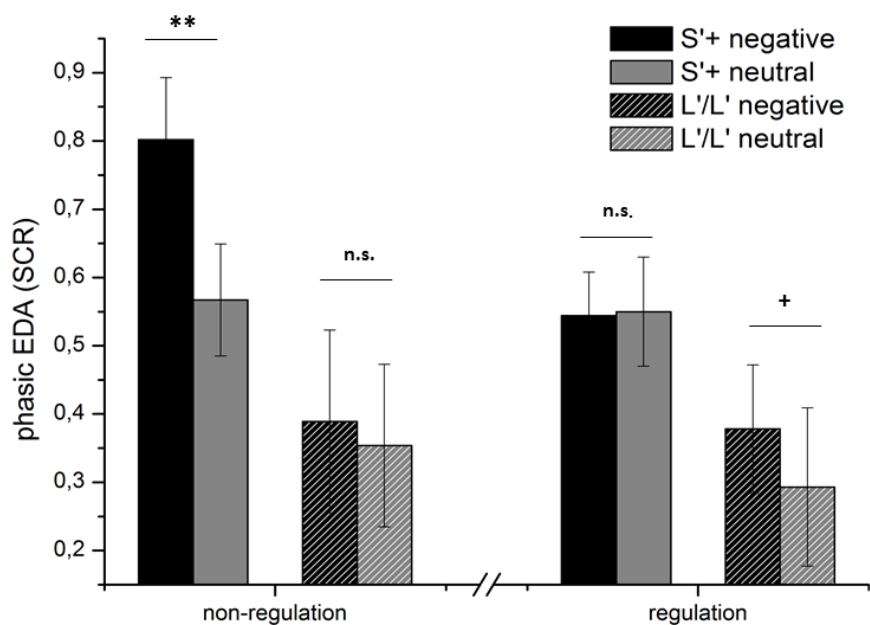


wurde (zum Beispiel Coccaro, Fanning, Phan & Lee, 2015; McRae, Rekshan, Williams, Cooper & Gross, 2014; Outhred et al., 2015). Auch andere Konstrukte, bei denen mangelnde Impulskontrolle und emotionale Dysregulation eine Rolle spielen, wurden bereits mit dem serotonergen System assoziiert. So finden sich Zusammenhänge zwischen der serotonergen Aktivität und der Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS; Banerjee & Nandagopal, 2015), der Borderline-Persönlichkeitsstörung (Norra et al., 2003) oder aggressivem Verhalten (George et al., 2011). Einige dieser mit Impulsivität und emotionaler Dysregulation assoziierten Phänotypen wurden auch mit dem Serotonintransporterpolymorphismus (5-HTTLPR) assoziiert (Barzman, Geise & Lin, 2015; Gressier, Calati & Serretti, 2016). Somit lässt sich annehmen, dass der serotonerge Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle für erfolgreiches *Coping* spielt. Ford, Mauss, Troy, Smolen und Hankin (2014) konnten bereits in einer Stichprobe von Kindern zeigen, dass der 5-HTTLPR die Beziehung zwischen maladaptivem *Coping* und depressiver Symptomatik moderiert. Ein einschränkendes Merkmal aller vorangegangenen Studien ist, dass der Einfluss des 5-HTTLPR auf die Emotionsregulation in stressvollen Situationen bisher fast ausschließlich unter Verwendung von Selbstberichtsmaßen untersucht wurde. In der vorliegenden Studie wurden daher potenzielle Unterschiede in der Fähigkeit, peripherphysiologische Reaktionen auf aversive, visuelle Reizung zu unterdrücken in Abhängigkeit des 5-HTTLPR Genotyps untersucht.

Hierfür wurden N = 91 Probanden (n = 75 weiblich) mit einem Alter von M = 24.53 (SD = 9.49) gebeten, online den Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 120; Janke et al., 1997) auszufüllen, der in 120 Aussagen die habituelle Nutzung von 20 Stressverarbeitungsstrategien misst. Außerdem absolvierten alle Probanden im Labor eine Bildbetrachtungsaufgabe, während der die elektrodermale Aktivität (EDA) abgeleitet wurde. Für die Bildpräsentation wurden extrem negativ valente und neutrale Bilder aus dem *International Affective Picture System* ausgewählt (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2008) und durch Bilder aus einer spezifischen Internetrecherche ergänzt. Alle Bilder wurden nach dem Experiment von den Probanden bewertet, um die intendierte Valenz zu überprüfen. Die Bildpräsentation fand in zwei Blöcken statt. Im ersten Durchgang wurden die Probanden gebeten, die Bilder ohne jedwede weitere Instruktionen zu betrachten. Im zweiten Durchgang erhielten die Probanden die Anweisung, jeglichen auftretenden negativen Affekt zu unterdrücken. Während der Laboruntersuchung wurde den Probanden außerdem eine Genprobe zur Genotypisierung des 5-HTTLPR und des benachbarten SNP rs25531 entnommen. Für Details bezüglich Bildauswahl, Instruktion, Versuchsdesign und technischer Aspekte der EDA-Messung sei abermals auf die Originalpublikation in Anhang 6.3 verwiesen.

**Tabelle 3.1:** Hierarchisches Regressionsmodell mit 5-HTTLPR/rs25531 und den Skalen des SVF 120 auf die Emotionsregulationsfähigkeit gemessen durch die SCR

	Beta	t	p	r <sup>2</sup>	Δr <sup>2</sup>
S' – allele	.207	2.25	.027	.053	
SVF – Social Isolation	-.467	-4.25	<.001	.129	.076
SVF – Flight Behavior	.374	3.38	.001	.191	.062
SVF – Substance Abuse	.289	3.11	.003	.261	.070
SVF – Ongoing Mental Occupation	-.210	-2.19	.031	.300	.040



**Abbildung 3.1:** SCR in den vier experimentellen Bedingungen aufgeteilt nach 5-HTTLPR/rs25531 Genotyp. (\*\* p < .001, + p < .1)

In einer Regression mit der Regulationsfähigkeit<sup>9</sup> gemessen durch die Reaktivität der Hautleitfähigkeit (SCR) als abhängige Variable und den Verarbeitungsstrategien und dem 5-HTTLPR als Prädiktorvariablen zeigte sich signifikante Varianzaufklärung durch das triallelische S' – Allel (5-HTTLPR und rs25531 kombiniert) und vier Stressverarbeitungsstrategien (siehe Tabelle 3.1). Das Modellklärte ca. 26 % der peripherphysiologischen Varianz auf ( $F_{5,85} = 7.302$ , p

<sup>9</sup> Die Regulationsfähigkeit wurde berechnet, indem in beiden Bedingungen (instruktionslose Betrachtung der Bilder vs. Emotionsregulation während Bildbetrachtung) die Reaktivität der Hautleitfähigkeit (SCR) während Betrachtung neutraler Bilder von der SCR während Betrachtung negativer Bilder subtrahiert wurde. Im zweiten Schritt wurde die Differenz dieser beiden Differenzen (Non-Regulationsbedingung – Regulationsbedingung) berechnet, sodass sich ein Wert ergab, der die Fähigkeit zur Regulation sympathischer Erregung widerspiegelt.

< .001,  $r^2 = .300$ , adjusted  $r^2 = .259$ ) und legte eine bessere Regulationsfähigkeit bei Trägern des S – Allels nahe. Um ein genaueres Bild davon zu erhalten, in welchen Bedingungen sich die bessere Regulationsfähigkeit der S- Allelträger manifestiert, wurde eine 2 x 2 x 2 ANOVA (5-HTTLPR Genotyp, Regulationsbedingung, Bildvalenz) durchgeführt. Neben einem Haupteffekt des Genotyps mit höheren Werten in der SCR bei Trägern des S – Allels ( $F_{1,89} = 4.439$ ,  $p = .038$ ,  $\eta^2 = .048$ ) ergab sich eine Dreifachinteraktion ( $F_{1,89} = 4.988$ ,  $p = .028$ ,  $\eta^2 = .053$ ) (siehe Abbildung 3.1). Es zeigte sich, dass Träger des S – Allels eine signifikant höhere SCR bei negativen im Vergleich zu neutralen Bildern in der Non-Regulationsbedingung aufwiesen ( $t_{61} = 3.73$ ,  $p < .001$ ). Dieser Unterschied verschwand jedoch in der Regulationsbedingung, in der die Probanden aufgefordert wurden, aufkommendes Arousal zu unterdrücken ( $p = .935$ ). Bei Trägern des LL – Genotyps konnten weder in der Non-Regulationsbedingung noch in der Regulationsbedingung signifikante Unterschiede zwischen neutralen und negativ valenten Bildern in Bezug auf die SCR beobachtet werden, obwohl in der Regulationsbedingung ein Trend zu erkennen war ( $p = .536$  und  $p = .058$ , siehe Abbildung 3.1).

Es stellt sich also in der vorliegenden Studie dar, dass die Hautleitfähigkeit als Marker für sympathische Aktivität in einer akut stressvollen Situation zum einen mit dem 5-HTTLPR Genotyp und zum anderen mit den vom Individuum tendenziell im Alltag gewählten Verarbeitungsstrategien assoziiert ist. Bezüglich der verschiedenen Stressverarbeitungsstrategien zeigt sich in der vorliegenden Studie der stärkste Einfluss durch die Skala „Soziale Abkapselung“, die negativ mit der Fähigkeit zur Emotionsregulation assoziiert ist. Da es sich bei Sozialer Abkapselung um eine maladaptive Strategie handelt, erscheint es sinnvoll, dass Personen, die vermehrt den sozialen Rückzug als Copingstrategie einsetzen, in dieser akuten Stresssituation eher zu schlechteren Regulationsleistungen neigen. Weniger sinnvoll erscheint hingegen auf den ersten Blick ein positiver Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Emotionsregulation und der ebenfalls maladaptiven Strategie „Flucht“, die ihrerseits auch positiv mit der Strategie „Soziale Abkapselung“ ( $r = .529$ ,  $p < .001$ ) zusammenhängt. Offenbar teilt „Flucht“ mit Emotionsregulation andere Varianzanteile als mit Sozialer Abkapselung, wobei diese Anteile konträr zueinander stehen. Darüber hinaus ließe sich jedoch postulieren, dass Vermeidungsverhalten seitens des Probanden in diesem experimentellen Design relativ einfach dadurch umgesetzt werden kann, dass der visuelle Aufmerksamkeitsfokus weg von dem präsentierten Bild oder zumindest weg von dem negativ valenten Aspekt ebendieses Bildes gelenkt wird. Eine soziale Isolation war in der experimentellen Situation hingegen nicht möglich, da die Versuchsleiter sich im gleichen Raum aufhielten und die Probanden diesen nicht einfach verlassen konnten. Davon ausgehend, dass der Konsum von Drogen ebenfalls ein Vermeidungsverhalten im weiteren Sinne darstellt,

erscheint der positive Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Emotionsregulation und der Strategie „Substanzmissbrauch“ im Rahmen dieses Erklärungsansatzes ebenfalls sinnvoll, da die Flucht in den Rausch ebenfalls als Unterdrückung oder Vermeidung unerwünschter Emotionen gedeutet werden kann, die durch temporäre, durch die entsprechende Substanz induzierte positive Empfindungen ersetzt werden. Die vierte Strategie, die in der berichteten Regression einen Einfluss auf die Emotionsregulationsfähigkeit nimmt, ist die Strategie „Gedankliche Weiterbeschäftigung“, die wiederum negativ mit der physiologischen Emotionsregulationsfähigkeit assoziiert ist. Dies ist ebenfalls plausibel, da das ständige Ruminieren über vergangene Stressoren recht wahrscheinlich dazu führt, dass die Stressreaktion länger aufrecht erhalten bleibt und eine sympathische Herunterregulation infolge eines Stressors erschwert.

Außerdem unterscheidet sich die sympathische Erregung bei Trägern des S – Allels offenkundig in Abhängigkeit davon, ob ein Hinweis beziehungsweise eine Hilfestellung zur Regulation der physiologischen Erregung gegeben wird, während Träger des LL – Genotyps einen solchen Hinweis nicht zu benötigen scheinen. Die Ergebnisse legen also eine bessere unbewusste Emotionsregulation bei Trägern des L – Allels nahe, was im Alltag, wo Emotionsregulation häufig automatisiert geschieht, hilfreich sein könnte. Umgekehrt könnte dies ein Grund für die höhere Anfälligkeit von S – Allelträgern für die beschriebenen Pathologien sein, die mit mangelnden Copingfähigkeiten assoziiert sind. Eine Studie von Schardt et al. (2010), die ein sehr ähnliches Versuchsdesign enthält, zeigte das exakt gleiche Muster für die Amygdalaaktivität, was die Befunde weiter stärkt. Das Wissen darum, dass S – Allelträger sich in der Regulationsfähigkeit LL – Trägern anpassen, wenn sie zur Emotionsregulation angeleitet werden, birgt Implikationen für die Praxis: So könnten therapeutische Interventionen verstärkt darauf abzielen, Copingstrategien bei Menschen mit schlechten automatisierten Copingfähigkeiten so lange einzuüben, bis diese auch unbewusst häufiger und effektiver im Alltag eingesetzt werden. Natürlich sollte berücksichtigt werden, dass die vorliegende Stichprobe mit N = 91 für eine molekulargenetische Betrachtung recht klein war. Außerdem verbietet das Ungleichgewicht zwischen Männern und Frauen die vergleichende Betrachtung der beiden Geschlechter, obwohl sowohl in dieser als auch in anderen Studien aufgezeigt wurde, dass Frauen und Männer sich in der Wahl präferierter Copingstrategien deutlich voneinander unterscheiden (siehe Nolen-Hoeksema, 2012).

### **3.4 Studie 4: Der 5-HTTLPR und Persönlichkeit: Antwortstil als neuer möglicher**

#### **Endophänotyp für Ängstlichkeit**

*Plieger, T., Montag, C., Felten, A., & Reuter, M. (2014). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and personality: response style as a new endophenotype for anxiety. International Journal of Neuropsychopharmacology, 17(6), 851-858.*

Wie in Studie 3 beschrieben zeigt sich ein Effekt des 5-HTTLPR auf Emotionsregulation vornehmlich dann, wenn eine automatische Verarbeitung und Evaluation der Reizumwelt vorliegt. Sobald S – Allelträger jedoch bei der Bewusstwerdung unterstützt werden, wie es in der vorangegangenen Studie durch die Instruktion geschehen ist, verschwinden die Unterschiede zwischen den Genotypen. Ähnlich fanden auch Beevers, Wells, Ellis & McGeary (2009), dass Träger des S – Allels einen größeren *Attentional Bias* bei emotionalen Gesichtern aufweisen als Träger des L – Allels. Das heißt, S – Allelträger richten im Experiment ihre Aufmerksamkeit unbewusst stärker auf emotionale Reize aus, wodurch gerade im Falle negativer Emotionen schwierige soziale Interaktionen eher als stressvoll erlebt werden können. Schwieriger wird es jedoch, wenn man diesen experimentell beobachteten Effekt des 5-HTTLPR auch für Fragebogenmaße negativer Emotionalität, die eine erhöhte Stressanfälligkeit und Depressivität als Facetten enthalten, nachweisen möchte. Hier zeigen verschiedene Metaanalysen zum Beispiel für die Maße Neurotizismus (zum Beispiel McCrae & Costa, 1987) oder Harm Avoidance (zum Beispiel Cloninger, 1994) inkonsistente Befunde, wenn die Persönlichkeitsmaße explizit gemessen werden (zum Beispiel Middeldorp et al., 2007; Munafò, Clark, T. & Flint, 2005; Munafò et al., 2009). Implizite Formen der Messung von Stressanfälligkeit oder Ängstlichkeit könnten hier helfen, langfristig ein einheitlicheres Bild zu entwickeln. Eine Möglichkeit zur impliziten Persönlichkeitsmessung stellt hierbei der Antwortstil dar, da er bereits als stabil und valide identifiziert wurde (Clarke, 2001; Weijters, Geuens & Schillewaert, 2010b). Antwortstile sind definiert als Tendenz zur Beantwortung von Fragen oder Aussagen unabhängig von deren Inhalt und treten vermehrt in Fällen auf, in denen die Items eines Fragebogens mehrdeutig oder schlecht strukturiert sind (Cronbach, 1946; Wetzel, Carstensen & Böhnke, 2013). Eine Art des Antwortstils ist die Tendenz zu extremen Antworten (*Extreme Response Style*, ERS), also die Tendenz, häufiger die äußeren Enden einer Antwortskala anzukreuzen (zum Beispiel Weijters, Geuens & Schillewaert, 2010a). Die Neigung zur häufigen Nutzung von ERS wurde mit Intoleranz gegenüber unsicheren oder ambigen Situationen assoziiert (Naemi, Beal & Payne, 2009). Außerdem findet sich Evidenz, dass der 5-HTTLPR mit dem Treffen von Entscheidungen unter unsicheren Bedingungen assoziiert ist: Stoltenberg, Lehmann, Anderson, Nag und Anagnopoulos (2011) fanden, dass Träger des S – Allels unter Unsicherheit zu vorsichtigerem Verhalten neigen

als Träger des L – Allels. Dieser Effekt verschwindet allerdings, sobald ein mögliches Risiko kalkulierbar ist. Auch hier zeigt sich also wie in Studie 3, dass Effekte des 5-HTTLPR auf empfundene Unsicherheit und damit möglicherweise empfundenen Stress vor allem dann eine Rolle spielen, wenn keine bewusste Kontrolle stattfindet. Somit war es das Ziel der vorliegenden Studie, mit dem ERS ein stabiles Maß zu finden, das negative Emotionalität weniger bewusst testet als die offensichtliche Beantwortung von Aussagen bezüglich negativer Emotionalität und einen Zusammenhang zum 5-HTTLPR Genotyp herzustellen.

Untersucht wurden N = 1075 Probanden (n = 720 weiblich) des *Bonn Gene Brain Behavior Projects (BGBBP)* mit einem Durchschnittsalter von M = 25.26 (SD = 8.00) Jahren. Im Rahmen des BGBBP füllen die Probanden eine Reihe von Persönlichkeitsfragebögen aus und geben eine Genprobe ab. Für die Berechnung des ERS wurden der NEO-FFI (Costa & McCrae, 1989) und die Affective Neuroscience Personality Scales (ANPS; Davis, Panksepp & Normansell, 2003; deutsche Version Reuter, Panksepp, Davis & Montag, 2017) herangezogen. Um eine Konfundierung mit dem Iteminhalt auszuschließen, wurde der ERS jeweils über alle Skalen des Fragebogens hinweg berechnet. Für die Berechnung des ERS wurden die gegebenen Extremantworten (sowohl zustimmend als auch ablehnend) über alle Items eines Fragebogens hinweg aufaddiert. Es wurde also schlicht für alle 60 (NEO-FFI) beziehungsweise 110 (ANPS) Items gezählt, wie oft der Proband die 1 oder 5 (NEO-FFI) beziehungsweise die 1 oder 4 (ANPS) angekreuzt hatte. Die Item-Interkorrelation<sup>10</sup> war in beiden Fragebögen nahezu null (NEO-FFI:  $r = .012$ , ANPS:  $r = .004$ ), was die Unabhängigkeit des ERS vom Iteminhalt bestätigt.

Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl gegebener Extremantworten und sowohl Neurotizismus ( $r = -.180$ ,  $p < .001$ ) als auch Harm Avoidance ( $r = -.181$ ,  $p < .001$ ). Weiterhin konnte sowohl für den NEO-FFI ( $F_{1,1071} = 8.798$ ,  $p = .003$ ) als auch für den ANPS ( $F_{1,1071} = 7.798$ ,  $p = .005$ ) beobachtet werden, dass Träger mindestens eines L – Allels signifikant mehr Extremantworten gaben als homozygote Träger des S – Allels. Die deskriptiven Statistiken finden sich in Anhang 6.4 in der Originalpublikation. Die Anzahl der Extremantworten der beiden Fragebögen korreliert mit  $r = .737$  ( $p < .001$ ) und unterstützt damit die Annahme, dass ERS als stabiles Trait-Maß betrachtet werden kann.

Die vorliegende Studie zeigt, dass es über den Selbstbericht hinaus möglich ist, implizite Maße der Persönlichkeit aus Fragebogendaten zu gewinnen, die sich mit Traits negativer Emotionalität wie Neurotizismus in Verbindung bringen lassen und die eine genetische Grundlage zu haben scheinen. Diese Traits beinhalten wiederum Facetten wie eine erhöhte Stressreaktivität,

---

<sup>10</sup> Die Item-Interkorrelation stellt die mittlere Korrelation aller Items miteinander dar. Sie ist somit ein Maß dafür, wie stark die einzelnen Items inhaltlich miteinander zusammenhängen.

Nervosität oder emotionale Labilität, sodass auch eine indirekte Beziehung zwischen Antwortverhalten und Stressreaktivität hergestellt werden kann.

Führt man sich vor Augen, dass der 5-HTTLPR bereits mit PTSD (Grabe et al., 2009), Zwangsstörungen (Bengel et al., 1999), Depressionen (Karg, Burmeister, Shedden & Sen, 2011) vorzeitigem Samenerguss (Zhu et al., 2013) und einigen anderen Phänotypen assoziiert wurde, die mit emotionaler Unsicherheit, Dysregulation oder Stressanfälligkeit in Verbindung stehen, scheint ein Zusammenhang zwischen diesen Phänotypen und dem Antwortstil sinnvoll. Insofern könnte die Einbeziehung des Antwortstils eine weitere Möglichkeit sein, der Messung von Vulnerabilität für Stress und stressassoziierten Störungen wie der Depression einen neuen, impliziten Ansatz hinzuzufügen. So könnte die relativ ökonomische Methode der Fragebogenforschung neue, alternative Einblicke zur Bestimmung von potenziellen Risikofaktoren gewähren. Um hierüber genauere Aussagen treffen zu können, wäre es allerdings wichtig, zu untersuchen, ob sich auch ein direkter Zusammenhang zwischen dem ERS oder anderen Antwortstilen und der Stressreaktivität oder Depression zeigen lässt. Analog zu den vorangegangenen Studien dieser Arbeit wäre es beispielsweise interessant, einen Zusammenhang zwischen ERS und Cortisolreaktivität nach einer akuten Stressreaktion oder einen direkten Zusammenhang zu depressiver Symptomatik zu untersuchen. Dies ist bis dato jedoch noch nicht geschehen, sodass sich diese Studie in der Tat, wie in der Einleitung bereits angekündigt, zunächst lediglich als methodischer Einschub eignet, der potenzielle Möglichkeiten zur Messung von Anfälligkeit für Stress aufzeigt. Zukünftige Forschung wird zeigen, inwieweit Antwortstile und insbesondere der ERS generell geeignet sind um zu einem besseren Verständnis von Stress und damit verbundenen Erkrankungen beizutragen.

### **3.5 Studie 5: Life Stress als potenzieller Risikofaktor für Depression und Burnout**

*Plieger, T., Melchers, M., Montag, C., Meermann, R., & Reuter, M. (2015). Life stress as potential risk factor for depression and burnout. Burnout Research, 2(1), 19-24.*

Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, finden sich viele Hinweise darauf, dass chronischer Stress sich mit verschiedenen Psychopathologien insbesondere des Bereiches affektiver Störungen in Verbindung bringen lässt. Allen voran sind hier die Depression und das Burnoutsyndrom zu nennen. Inwieweit beide voneinander abgrenzbar sind beziehungsweise inwiefern Burnout überhaupt ein eigenständiges Störungsbild darstellt, ist allerdings umstritten. Dies liegt vor allem an der zu weiten Teilen gleichen Symptomatik beider Konstrukte (Abramson, Seligman &

Teasdale, 1978; Bianchi, Schonfeld & Laurent, 2015). Einige Studien kommen aus diesem Grund zu dem Schluss, dass Burnout und Depression nicht als getrennte Entitäten betrachtet werden sollten (Bianchi, Boffy, Hingray, Truchot & Laurent, 2013; Bianchi, Schonfeld & Laurent, 2014). Viele andere Autoren sehen Burnout jedoch als distinkt an und finden einen Anteil geteilter Varianz von ungefähr 20 % (siehe Iacovides, Fountoulakis, Kaprinis & Kaprinis, 2003). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Diskrepanz liegt im Einsatz unterschiedlicher Messinstrumente und –modalitäten (zum Beispiel Fragebögen versus Verhaltensbeobachtung) zur Erfassung von Burnout (vergleiche Burisch, 2010). Insgesamt wird das psychometrische Forschungsfeld stark vom *Maslach Burnout Inventory (MBI)* (Maslach et al., 1996) dominiert, bei dessen Einsatz tendenziell eher geringe Anteile geteilter Varianz ermittelt werden (vergleiche Schaufeli, Enzmann & Girault, 1993). Dabei wird ein Großteil dieser Varianz auf eine enge Verwandtschaft zwischen der ersten MBI Subskala emotionale Erschöpfung und Depression zurückgeführt (Ahola et al., 2005; Nyklíček & Pop, 2005; Peterson et al., 2008). Im Zusammenhang damit vermuten einige Autoren auch eine zeitliche Abfolge, bei der Burnout als Prodromalsyndrom der Depression auftritt (Ahola & Hakanen, 2007; Hakanen & Schaufeli, 2012). Zu beachten ist zudem, dass Depression viele Lebensbereiche betrifft und potenziell durch chronischen Stress in vielen Lebensbereichen ausgelöst werden kann, von denen der Beruf lediglich einer ist (Ahola, Hakanen, Perhoniemi & Mutanen, 2014), während Burnout per Definition maßgeblich auf den Berufskontext bezogen wird (Maslach et al., 2001). So könnte es zu einem Anteil geteilter Varianz von 20 % kommen, da die zentrale Ursache für Burnout (Stress am Arbeitsplatz) gleichzeitig eine von vielen Depressionen auslösenden Ursachen ist, wohingegen andere Faktoren wie ein schmerzhafter Verlust im Privatleben sehr viel wahrscheinlicher eine Depression als ein Burnout auslösen sollten. Folglich könnte *Life Stress* als Indikator für chronischen Stress hilfreich sein, um die Beziehung zwischen den beiden Syndromen genauer zu verstehen. Es gibt bereits Befunde, die einen Zusammenhang zwischen *Life Stress* – operationalisiert durch die Anzahl traumatischer Lebensereignisse – und Depression nahelegen (zum Beispiel Hammen, 2005; Mazure, 1998). Sollte Burnout nicht identisch mit Depression sein, sondern sich tatsächlich lediglich auf das berufliche Umfeld und die darin gemachten Erfahrungen beziehen, sollte sich hier im Gegensatz zur Depression kein oder zumindest ein schwächerer Zusammenhang mit *Life Stress* im Allgemeinen finden.

In der vorliegenden Studie wurde diese Annahme getestet, indem sowohl eine Stichprobe gesunder Arbeitstätiger (N = 755; n = 454 weiblich) als auch eine Stichprobe depressiver Patienten (N = 397; n = 266 weiblich) untersucht wurden. Hier sei darauf hingewiesen, dass es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Diagnose für Burnout in der von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen *International Statistical Classification of*



*Diseases and Related Health Problems* (ICD; zum Beispiel Dilling, Mombour, Schmidt und Schulte-Markwort (2006) für den Bereich psychischer Störungen) gibt. Da nach deutschem Sozialgesetz nur Behandlungskosten für in diesem System verzeichnete Krankheiten und Störungen übernommen werden, beziffern Therapeuten und Ärzte putative Burnoutpatienten in der Praxis oft mit einer F32 oder F33 Depressionsdiagnose, was im Rahmen einer wissenschaftlichen Erhebung eine kategoriale Trennung von Depressions- und Burnoutpatienten nicht möglich macht. Zur Bestimmung von Burnout- und Depressionssymptomatik wurden daher die Werte der Fragebögen Beck's Depression Inventory 2 (BDI 2; Beck et al., 1996) und MBI herangezogen. Zur Bestimmung des Ausmaßes an *Life Stress* wurde den Probanden eine Liste mit 30 potenziell stressvollen Lebensereignissen vorgelegt. Hierunter fielen beispielsweise Fragen nach dem Verlust eines geliebten Haustieres, einer schmerzhaften Trennung, einer gefährlichen Krankheit bei sich oder Personen des näheren Umfelds, sexuellem Missbrauch oder anderen Erfahrungen mit Gewalt. Für jedes Ereignis gaben die Probanden an, ob sie es schon einmal erlebt hatten oder nicht.

Wie erwartet zeigten sich mit  $r = .613$  ( $p < .001$ ) in der gesunden und  $r = .456$  ( $p < .001$ ) in der klinischen Stichprobe substantielle Zusammenhänge zwischen Burnout und Depression. Es bestätigte sich außerdem, dass der engste Zusammenhang zwischen Burnout und Depression für die Skala emotionale Erschöpfung zu beobachten war (für die detaillierte Korrelationstabelle siehe Anhang 6.5). Bei Berücksichtigung von *Life Stress* zeigte sich für beide Konstrukte ein Zusammenhang mit der Anzahl traumatischer Lebensereignisse (siehe Tabelle 5.1), der jedoch für die Depression größer ausfiel als für Burnout (gesunde Stichprobe:  $z = 3.01$ ,  $p = .003$ ; Patientenstichprobe:  $z = 3.41$ ,  $p = .001$ ). Auch nach Kontrolle des Zusammenhangs zwischen Depression und *Life Stress* für Multikollinearität mit Burnout verblieben signifikante Ergebnisse, hingegen wiesen die MBI-Dimensionen emotionale Erschöpfung und Zynismus keinen Zusammenhang zu *Life Stress* mehr auf, wenn für Depression kontrolliert wurde. Die Korrelation zwischen dem MBI Gesamtwert und *Life Stress* blieb bestehen, war aber in beiden Stichproben bedeutend kleiner als der Zusammenhang zwischen Depression und *Life Stress* (gesunde

<i>N</i> = 755	MBI EE	MBI EF	MBI CY	MBI total	BDI 2
<i>N</i> = 397	<i>r</i> ( <i>p</i> )				
<b>SLE</b> <sub>age</sub>	.158 (< .001)	-.044 (.233)	.069 (.060)	.086 (.018)	.237 (< .001)
	.104 (.040)	-.102 (.045)	.020 (.690)	.003 (.956)	.241 (< .001)
<b>SLE</b> <sub>total</sub>	.028 (.440)	-.122 (< .001)	-.066 (.070)	-.078 (.034)	

**Tabelle 5.1:** Partialkorrelationen zwischen der Anzahl traumatischer Lebensereignisse (SLE) und Burnout (Emotionale Erschöpfung: MBI EE, Zynismus: MBI CY und Effizienz: MBI EF) und Depression (BDI 2). Die Korrelationen zwischen SLE und BDI 2/ MBI wurden für das jeweils andere Konstrukt korrigiert. (gesunde Kontrollen: obere Zeile in Schwarz; Patienten: untere Zeile in grau.)

Stichprobe:  $z = 6.26$ ,  $p < .001$ ; Patientenstichprobe:  $z = 5.53$ ,  $p < .001$ ). Für die dritte MBI Skala subjektive Effizienz wurden die Zusammenhänge durch Kontrolle der Depression größer, blieben jedoch ebenfalls signifikant kleiner als bei der Depression (gesunde Stichprobe:  $z = 7.12$ ,  $p < .001$ ; Patientenstichprobe:  $z = 6.67$ ,  $p < .001$ ) (siehe Tabelle 5.1). Im letzten Schritt wurde anhand von Pfadanalysen geprüft, inwieweit sich die Korrelationsmuster zwischen den beiden Stichproben unterschieden. Hier zeigte sich, dass die gefundenen stärkeren Zusammenhänge zwischen Depression und chronischem Stress für die gesunde und die Patientenstichprobe in gleicher Höhe galten. D.h. ein Pfadmodell, in dem die Pfade zwischen den drei untersuchten Variablen für beide Stichproben gleichgesetzt wurden, zeigte keinen signifikant schlechteren Fit als ein Modell mit freien Pfaden. Des Weiteren unterschied sich auch das Gesamtmuster der Korrelationen zwischen den Subskalen des MBI und dem BDI 2 nicht zwischen den Stichproben (siehe Anhang 6.5).

Damit legen die Ergebnisse nahe, dass *Life Stress* gemessen durch traumatische Lebensereignisse enger mit Depression assoziiert ist als mit Burnout. Dies gilt jedoch nicht für die Skala emotionale Erschöpfung, die auch in der Vergangenheit mit kritischen Lebensereignissen assoziiert wurde (Borsini, Heggul, Mondelli, Chalder & Pariante, 2014; Carlier, Lamberts & Gersons, 1997). Nach Kontrolle für Depression zeigte sich dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie jedoch nicht mehr, was damit übereinstimmt, dass emotionale Erschöpfung die Skala mit dem größten geteilten Varianzanteil mit depressiver Symptomatik ist. Die Befunde zeigen insgesamt, dass der Zusammenhang zwischen Burnout und *Life Stress* maßgeblich durch Depression mediiert wird und nicht genuin vorhanden ist. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob sich der Zusammenhang zwischen chronischem Stress und Burnout enger gestaltet, wenn bei der Definition von *Life Stress* nur jobassoziierte Lebensereignisse wie Arbeitsplatzverlust oder finanzielle Probleme berücksichtigt werden. Dennoch stellt sich die Frage, ob solcherlei punktuelle Ereignisse die Art von Jobstress erfassen, die für eine Burnouterkrankung verantwortlich ist, oder ob es nicht vielmehr überdauernder alltäglicher Stress ist, der das Risiko für diese Erkrankung erhöht. Um diese Frage zu beantworten, wäre ein longitudinales Design erforderlich. Für die Frage, inwieweit sich Burnout von der Depression als distinktes Syndrom abgrenzen lässt, liefert diese Studie tendenziell bestätigende Evidenz. Die nächste und letzte Studie der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich ebenfalls mit der Frage, wie sich Depression und Burnout voneinander trennen lassen.

### **3.6 Studie 6: Die Abgrenzung zwischen Burnout und Depression in Abhängigkeit der**

#### **Persönlichkeit**

*Melchers, M. C., Plieger, T., Meermann, R., & Reuter, M. (2015). Differentiating burnout from depression: personality matters!. Frontiers in psychiatry, 6.*

Wie in Studie 5 beschrieben gibt es viele Versuche, Faktoren zu identifizieren, die sich zum einen als Risikofaktoren für Burnout eignen und die zum anderen helfen können, den Zusammenhang zwischen Depression und Burnout besser zu verstehen. Auch in Studie 6 wurden Burnout und Depression hinsichtlich eines potenziellen Prädiktors untersucht, indem ein Bezug zu Cloningers Biosozialer Persönlichkeitstheorie hergestellt wurde. Sowohl Burnout als auch Depression wurden bereits mit verschiedenen Persönlichkeitseigenschaften assoziiert (Alarcon, Eschleman & Bowling, 2009; Enns & Cox, 1997; Swider & Zimmermann, 2010). So finden sich Assoziationen zu Neurotizismus (Bakker, van der Zee, Lewig & Dollard, 2006; Klein, Kotov & Bufferd, 2011), Kontrollüberzeugungen (De Hoogh & Den Hartog, 2009; Gray-Stanley et al., 2010; Wang, Bowling & Eschleman, 2010), Self-Directedness oder Harm Avoidance (Cloninger, Svrakic & Przybeck, 2006; Stoyanov & Cloninger, 2012), um nur einige Eigenschaften zu nennen. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher hinterfragt, inwieweit sich Burnout und Depression anhand distinkter Assoziationsmuster beider Konstrukte mit den sieben von Cloninger postulierten Eigenschaften des Temperament Character Inventory (TCI; Cloninger, Svrakic & Przybeck, 1993) voneinander abgrenzen lassen. Dafür wurden wie in der vorangegangenen Erhebung eine Stichprobe mit gesunden Kontrollpersonen (N = 944, n = 582 weiblich) und eine klinisch depressive Stichprobe (N = 425, n = 279 weiblich) herangezogen. Neben MBI und BDI 2 wurde hier auch der TCI ausgewertet, der Persönlichkeit in den sieben *Dimensionen Novelty Seeking, Harm Avoidance, Reward Dependence, Persistence, Self-Transcendence, Self-Directedness* und *Cooperativeness* misst.

Sowohl für Burnout als auch für Depression zeigte sich in durchgeführten Regressionsanalysen, dass Self-Directedness und Harm Avoidance in beiden Stichproben die mit Abstand größte Assoziation zur jeweiligen Symptomatik aufwiesen. Insgesamt klärten die sieben Variablen des TCI ca. 20 % Varianz bei Burnout und ca. 37 % bei Depression auf (siehe Tabelle 6.1). Dieser Unterschied in der Varianzaufklärung beider Konstrukte wurde im folgenden Schritt durch Pfadanalysen auf statistische Signifikanz getestet. Hier zeigte sich sowohl für die gesunde Stichprobe ( $X^2 = 589.288$ ;  $p < .001$ ) als auch für die Patientstichprobe ( $X^2 = 221.833$ ;  $p < .001$ ) ein deutlicher Unterschied in der Vorhersage von Depression im Gegensatz zu Burnout durch die sieben Skalen des TCI (für eine detaillierte Darstellung der Pfadanalysen siehe Anhang 6.6).

Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich konstatieren, dass Depression sich durch Persönlichkeitsvariablen besser vorhersagen lässt als Burnout. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass chronischer Stress am Arbeitsplatz weniger kontrollierbar ist als Stress, der in vielen anderen Bereichen des Lebens – vornehmlich im Privatleben – durchlebt wird, da die

Rahmenbedingungen im beruflichen Umfeld häufig weniger moduliert werden können (Iacovides et al., 2003). So kommen Persönlichkeitseigenschaften im beruflichen Kontext weniger zum Tragen, da die Gestaltungsmöglichkeiten im Sinne eines effektiven Copings zum Beispiel durch das Aufsuchen oder Meiden bestimmter Situationen geringer sind und somit eine Erschwerung von aktiver, durch die Persönlichkeit gesteuerter Einflussnahme auf den Arbeitskontext vorliegt. Ein verstärkender oder abfedernder Effekt der Persönlichkeit sollte somit im privaten Umfeld eher zu beobachten sein. Gleichmaßen sollte demnach auch in der Berufswelt ein stärkerer Zusammenhang zwischen Persönlichkeit und Burnout/Depression

	BDI 2 (Kontrollen)	BDI 2 (Patienten)	MBI (Kontrollen)	MBI (Patienten)
	$\beta$ (p)			
Novelty Seeking	.055 (.039)	n.s.	n.s.	n.s.
Harm Avoidance	.324 (< .001)	.288 (< .001)	.279 (< .001)	.137 (.022)
Reward Dependence	-.086 (.001)	n.s.	n.s.	-.171 (< .001)
Persistence	.104 (< .001)	.146 (< .001)	n.s.	n.s.
Self-Directedness	-.488 (< .001)	-.501 (< .001)	-.387 (< .001)	-.352 (< .001)
Cooperativeness	n.s.	.104 (.015)	n.s.	n.s.
Self-Transcendence	.102 (< .001)	n.s.	n.s.	n.s.
Varianzaufklärung	37.3 %	36.6 %	22.8 %	17.2 %

bestehen, wenn der jeweilige Arbeitsplatz wenig vorstrukturiert ist und der arbeitenden Person viel Gestaltungsspielraum lässt. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob ein Einfluss der Persönlichkeit in Jobs mit weniger engen Rahmenbedingungen größer ausfällt als in sehr strukturierten Arbeitsumwelten. Der zweite zentrale Befund der Studie ist, dass es zwar quantitative, aber keine bedeutsamen qualitativen Unterschiede bei der Vorhersage von Burnout und Depression aus den Variablen des TCI gibt.

**Tabelle 6.1:** Standardisierte Regressionsgewichte der sieben TCI Skalen für Depression (BDI 2) und Burnout (MBI)

Bei den vorliegenden Ergebnissen sollte berücksichtigt werden, dass auch in dieser Studie mit einem querschnittlichen, korrelativen Design gearbeitet wurde, das keine kausalen Rückschlüsse zulässt. Denn auch wenn Persönlichkeit als relativ stabil angesehen wird, zeigen Studien einen Einfluss affektiver Störungen auf Persönlichkeitsmesswerte (zum Beispiel Reich, Noyes, Coryell

& O'Gorman, 1986), so dass auch der Einfluss einer affektiven Störung auf die Persönlichkeit oder zumindest auf die Messung eben dieser denkbar wäre. Im Zusammenhang damit wird Burnout auch häufig als Prodromalsyndrom der Depression betrachtet, bei dem sich die individuelle Assoziation beider Syndrome mit Persönlichkeit im Rahmen eines voranschreitenden Entwicklungsverlaufes verändern könnte. Demnach müsste bei der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Persönlichkeit, Depression und Burnout auch berücksichtigt werden, in welchem Krankheitsstadium sich die Probanden individuell gerade befinden. Hier bietet sich für zukünftige Studien ein longitudinales Design an, das Persönlichkeit im Optimalfall vor der Manifestation jeglicher Symptombelastung misst.

## **4. Diskussion**

Das Ziel dieser Dissertation war es, Grundlagen interindividueller Unterschiede in der Stressreaktivität zu untersuchen und zu ergründen, wie sich diese auf kognitive und affektive Variablen auswirken. Dies ist insofern relevant, als dass viele Studien zwar beispielsweise Effekte von Stress auf kognitive Variablen nahelegen, dabei jedoch nicht berücksichtigen, dass Menschen durchaus unterschiedlich auf Stress reagieren. Somit kann auch der Einfluss eines Stressors auf einen Phänotypen nur dann adäquat beschrieben werden, wenn auch das Individuum mit seinen Eigenschaften Beachtung findet. Dies wird bereits in der Definition von Stress deutlich, in der die subjektive Bewertung durch das Individuum einen erheblichen Einfluss darauf hat, ob ein Stressor überhaupt zu einer Stressreaktion führt (Lazarus, 1993; siehe auch Kapitel 3). Die beschriebenen Studien tragen dieser interindividuellen Perspektive auf verschiedenen Ebenen Rechnung, indem endokrinologische, peripherphysiologische, molekulargenetische, persönlichkeitskonstituierende und psychopathologische Aspekte integriert werden.

### ***4.1 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse***

In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass ein Effekt von akutem Stress auf die Leistungen im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit nur gegeben ist, wenn die entsprechende Person auf den Stressor auch mit einem Cortisolanstieg antwortet. Interessanterweise lässt sich diese Aussage jedoch nur für die Geschwindigkeit und nicht für die Genauigkeit treffen. Dies könnte daran liegen, dass Deckeneffekte aufgetreten sind, da die Aufmerksamkeitsaufgabe vergleichsweise einfach war und die größtenteils aus Studenten bestehende Stichprobe wahrscheinlich überdurchschnittliche kognitive Fähigkeiten aufweist. Mit Genauigkeitswerten zwischen 93 % und 96 % (siehe Tabelle 1.1) ist dies als mögliche Erklärung zumindest denkbar. An dieser Stelle sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass eine geringe Aufgabenschwierigkeit ein genuines Merkmal von Aufmerksamkeits-tests ist. In Bezug auf die Aufgaben, die logisches Schlussfolgern erforderten, fand sich ebenfalls kein Effekt, was einen moderierenden Effekt der Aufgabenschwierigkeit nahelegt. Individuelle Variation in Bezug auf kognitive Leistungen infolge von akutem Stress ließ sich also nur in der Schnelligkeit selektiver Aufmerksamkeit beobachten. Dieser Befund bestätigt Forschungsergebnisse, die Cortisol einen wahrnehmungserleichternden Effekt zusprechen, der die Überlebenswahrscheinlichkeit oder – weniger dramatisch – die erfolgreiche Bewältigung einer Situation durch Kampf- oder Fluchtverhalten im weitesten Sinne sicherstellen soll (Klinke et al., 2005; van Honk et al., 1998). Unklar bleibt auf Basis dieser Studie

jedoch, ob endokrin reaktivere Personen dadurch per se einen evolutionären Vorteil haben oder ob hier weitere Moderatoren berücksichtigt werden sollten, die den Zusammenhang individueller Stressreaktivität und selektiver Aufmerksamkeitsleistung beeinflussen.

Aus diesem Grund wurde der Befund in der zweiten Studie durch die Einbeziehung verschiedener Polymorphismen auf dem Glukokortikoid- und dem Mineralokortikoidrezeptorgen erweitert. Zunächst ließ sich ein Einfluss des NR3C1 Gens auf die hormonelle Stressantwort bestätigen, auch wenn es hier weiterer systematischer Untersuchungen bedarf, um die beteiligten Polymorphismen eindeutig zu identifizieren. Wie in Kapitel 3.2 bereits angedeutet, werden in der Literatur bisher Haplotypen verwendet, die sich in der Auswahl der Polymorphismen zwar überschneiden, jedoch nicht deckungsgleich sind. Weiterhin zeigte sich, dass individuelle genetische Eigenschaften auf dem für den MR kodierenden NR3C2 Gen in Kombination mit der Cortisolantwort den Einfluss von akutem Stress auf die selektive Aufmerksamkeit moderieren. Vor dem Hintergrund, dass die Bindung von Cortisol an seine Rezeptoren eine notwendige biologische Bedingung dafür ist, dass Effekte dessen auf kognitive Variablen überhaupt beobachtbar sind, ist die Betrachtung der Interaktion dieser beiden Faktoren (Genetik und individuelle hormonelle Stressreaktivität) sinnvoll und nötig. Sie kann auch dazu beitragen, interindividuelle Unterschiede in der Stressverarbeitung auf einem biologischen Level besser zu verstehen. Vorangegangene Studien haben im Sinne eines Haupteffektes bislang fast ausschließlich eine allgemein vermittelnde Wirkung des MR oder des GR auf den Zusammenhang von Stress und kognitiver Performanz gezeigt, indem beispielsweise Rezeptorblocker verabreicht wurden, was eine reduzierte Wirkung akuten Stresses auf die kognitive Leistung zur Folge hatte (Schwabe et al., 2013).

Mit dem molekulargenetischen Ansatz zur Untersuchung von Rezeptoreigenschaften (zum Beispiel Dichte oder Aktivität) hervorgerufen durch genetische Variation auf den kodierenden Genen ermöglicht diese Studie einen Einblick in personenabhängige Effekte des beschriebenen Zusammenhangs. Ein Nachteil dieser Studie bleibt jedoch, dass für die untersuchten SNPs bisher ein Funktionalitätsnachweis fehlt. Dass diese im Linkage mit Polymorphismen stehen, deren Funktionalität bereits nachgewiesen wurde, ist sehr wahrscheinlich, sollte aber unbedingt abgesichert werden.

Auch in der dritten Studie wurden individuelle Unterschiede in der Stressreaktivität in Abhängigkeit des 5-HTTLPR Genotyps und häufig eingesetzter Stressverarbeitungsstrategien nachgewiesen. In diesem Falle zeigte sich bei der Präsentation negativ valenter, stressinduzierender Bilder eine – mithilfe der elektrodermalen Aktivität gemessene – erhöhte sympathische Aktivität bei Trägern des S-Allels. So ließ sich zeigen, dass genetische Variation

nicht nur einen differenzierenden Wert in der Stressreaktivität für die HPA – Achse, sondern auch für die schnelle und leichter zu evozierende sympathische Reaktion besitzt. Dies hilft, ein ganzheitlicheres Bild von verschiedenen Ebenen interindividueller Unterschiede in der biologischen Stressreaktivität zu erhalten. Allerdings wäre es interessant gewesen, auch in dieser Studie die Aktivität der HPA – Achse mitzuerheben, um eine größere Vergleichbarkeit mit den vorangegangenen Ergebnissen zu ermöglichen. Das Hauptargument gegen die Entnahme von Speichelproben war, dass die HPA – Achse ein sehr träges System ist, das bei so vergleichsweise milden Stressoren nur bei sehr wenigen Personen reagiert und deshalb bei Stichprobengrößen, wie sie in den beschriebenen Untersuchungen vorliegen, keine Grundlage für eine belastbare statistische Analyse bietet. Außerdem war ein weiteres Ziel dieser Studie, die Regulationsfähigkeit der Probanden zu untersuchen. Hier bietet sich die sehr viel reaktivere elektrodermale Aktivität als Indikator sympathischer Stressreaktivität eher an als die HPA – Achse. In der Regulationsbedingung zeigten Träger des S – Allels einen deutlichen Rückgang in der sympathischen Aktivität, die allerdings auch in dieser Bedingung immer noch höher war als jene der homozygoten Träger des L – Allels. Dies spricht dafür, dass die Stressreaktivität sich zwar auf Personenebene unterscheidet, es aber durchaus auch Unterschiede in der intraindividuellen Varianz gibt. Das Wissen um die Steuerbarkeit von Stressreaktivität eröffnet einen möglichen Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen. So könnte das gezielte Anleiten zur aktiven Stressregulation Trägern risikobehafteter Genvarianten helfen, anders – und vielleicht adaptiver – mit Stressoren umzugehen und so gewissermaßen eine Kontrolle über die Stressreaktion zu erlangen. Neben dem 5-HTTLPR Genotyp konnten jenseits der biologischen Ebene einige Stressverarbeitungsstrategien identifiziert werden, die einen Einfluss auf die individuelle, sympathische Stressreaktivität nehmen. Auch hier wäre das therapeutische Training individuell adaptiver Stressverarbeitungsmechanismen nur eine Möglichkeit, emotionale Dysregulation zu vermeiden und damit in der Folge das Risiko für affektive Störungen wie die der Depression zu verringern. Das S – Allel war in der Folgestudie auch mit der verringerten Nutzung extremer Antworten in Selbstreportfragebögen assoziiert, was insofern interessant sein könnte, als dass dieser Ansatz die Möglichkeit bietet, in sehr ökonomischer Art und Weise interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität zu identifizieren. Wie jedoch bereits in der Diskussion der entsprechenden Studie dargelegt, steht diese Interpretation so lange auf einem unsicheren Fundament, bis ein Zusammenhang zwischen dem Antwortstil und sympathischer oder endokriner Reaktivität infolge von Stress nachgewiesen ist.

Die Folgen von chronischem Stress wurden in den letzten beiden Studien untersucht. Hier zeigt sich, dass es auch Unterschiede darin gibt, wie sich chronischer Stress auf die potenzielle



Entstehung von Psychopathologien auswirkt. Operationalisiert man chronischen Stress durch die Erfassung kritischer Lebensereignisse, zeigt sich sowohl in Studie 5 der vorliegenden Arbeit als auch vielfach im Feld (Kendler, Karkowski & Prescott, 1999; Kessler, 1997; Mazure, 1998), dass die Wahrscheinlichkeit für eine Depression mit der Anzahl kritischer Lebensereignisse steigt. Es lässt sich jedoch kein Einfluss auf die Burnoutsymptomatik beobachten, was nahelegt, dass Burnout als eigentlich der Depression sehr ähnliches Phänomen offenbar nicht durch die Anzahl kritischer Lebensereignisse beeinflusst wird. Statt einem Zusammenhang zu konkreten, klar voneinander abgrenzbaren und oft qualitativ sehr verschiedenen Ereignissen ist ein Zusammenhang zu einer lang anhaltenden Belastung ohne traumatischen Bezug, aber mit großer zeitlicher Dauer ebenso denkbar. Kann zum Beispiel ein Arbeitnehmer die geforderte Arbeit nicht mehr in angemessener Zeit bewältigen, wirkt dies wahrscheinlich nicht traumatisch, ist aber auf Dauer wahrscheinlich dennoch belastend für die betroffene Person. Die Ergebnisse zeigen, dass an dieser Stelle eine andere Methode für die Messung von *Life Stress* gewählt werden sollte, um den Einfluss von chronischem Stress auf das Burnoutrisiko zu erfassen. Anstatt also punktuelle Ereignisse mit traumatischem Bezug zu erfragen, wäre es möglicherweise sinnvoller, Betroffene nach dauerhaften Überforderungen zu fragen, die nicht zwingend einen traumatischen Bezug aufweisen. Hier sind sowohl viele qualitativen Überforderungen wie Rollenkonflikte, fehlende Rückmeldung des Vorgesetzten oder Ambiguität in der sozialen Interaktion am Arbeitsplatz, als auch quantitative Überforderungen wie Zeitdruck oder ein nicht bewältigbares Ausmaß von zu erledigenden Aufgaben denkbar.

Im nächsten Schritt sollte zudem untersucht werden, welche Personen für welche Art von dauerhafter Belastung vulnerabel sind und in welcher Pathologie dies münden könnte. Beispielsweise konnte schon mehrfach gezeigt werden, dass eine Interaktion aus *Life Stress* und genetischer Variation – oder genauer: dem 5-HTTLPR Genotyp – das Risiko für die Entstehung einer Depression deutlich besser vorhersagt als die jeweilige Betrachtung von nur einem der beiden Faktoren (zum Beispiel Caspi et al., 2003). Ähnliche Modelle eines kombinierten Einflusses aus genetischer Konstitution und chronischem Stress wären auch für Burnout denkbar, wenn chronischer Stress nicht durch kritische Lebensereignisse operationalisiert, sondern eher als zeitlich überdauernde Belastung gemessen wird.

In der letzten Studie wurde untersucht, wie individuelle Merkmale der Persönlichkeit auf das Erkrankungsrisiko für Burnout und Depression wirken. Es zeigt sich, dass Persönlichkeit einen erheblichen Einfluss auf die Burnout- und Depressionssymptomatik nimmt und die beiden Persönlichkeitsmerkmale *Self-Directedness* und *Harm Avoidance* den größten Zusammenhang zu beiden Syndromen aufweisen. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass interindividuelle

Unterschiede auch bei chronischem Stress eine wesentliche Rolle dafür spielen, wie eine Person auf Stress reagiert. Somit lässt sich das Konzept von Lazarus auch auf einen überdauernden, für das Individuum herausfordernden Kontext erweitern: Auch hier scheint es so zu sein, dass zwischen Stressor und Stressreaktion die subjektive Bewertung der Stresssituation durch das Individuum steht, die wiederum durch Personeneigenschaften beeinflusst wird. Deutlich wird jedoch auch, dass besonders für Burnout neben der Persönlichkeit noch andere Faktoren eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, da der Zusammenhang zwischen Burnout und Facetten der Persönlichkeit geringer ausfiel als der für Depression und Persönlichkeitsmerkmale. Wie in der Diskussion von Studie 6 schon angedeutet, spricht dies dafür, dass Burnout als eher berufsbezogenes Phänomen auch von ebendiesem Kontext geprägt wird und dort vielleicht weniger Raum für moderierende individuelle Faktoren ist, die den Zusammenhang zwischen Stress und einer Erkrankung modulieren. Dennoch wäre es auch hier interessant, mit der Untersuchung genetischer Prädispositionen für Vulnerabilität respektive Resilienz gegenüber Stress einen Schritt früher anzusetzen. Dies würde eine bessere Vorhersagbarkeit darüber erlauben, welches Individuum unter mehr oder weniger belastenden beruflichen Bedingungen erkrankt und welches Individuum unter den gleichen Bedingungen keine Burnoutsymptome entwickelt.

#### **4.2 Kritik und Ausblick**

Für die vorliegende Arbeit sind auch einige Limitationen zu nennen, die bei der Einordnung der hier berichteten Ergebnisse beachtet werden sollten. Aufbauend auf der kritischen Würdigung wird – sofern noch nicht im vorangegangenen Kapitel geschehen – ein Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen gegeben. Insgesamt zeigen die dargestellten Studien ein recht kohärentes Bild über zum Teil erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Stressreaktivität, die sich peripherphysiologisch in der Speichelcortisolkonzentration und der Hautleitfähigkeit und affektiv in psychopathologischen Konstrukten niederschlagen. Beim Vergleich dieser Studien sollte jedoch einschränkend erwähnt werden, dass es sich um höchst heterogene Stichproben handelt. So bestand die Stichprobe der ersten beiden Studien aus den in Kapitel 4.1 genannten Gründen nur aus Männern, während in den Studien 3 und 4 jeweils ein überwiegender Anteil der Stichprobe weiblichen Geschlechts war, was durch einen großen Anteil von Psychologiestudierenden zu erklären ist. Dies erschwert neben den in Kapitel 5.1 erwähnten Aspekten der verschiedenen Messmethoden die Vergleichbarkeit und auch Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Es wäre wünschenswert, die Befunde der ersten beiden Studien auch an weiblichen Probanden zu replizieren, während die allelabhängig unterschiedliche sympathische

Reaktivität auf emotionale Stimuli, wie sie in Studie 3 gemessen wurde, an einer Stichprobe mit größerem Anteil männlicher Probanden validiert werden sollte. Zwar ließen sich in der Hautleitfähigkeit keine Geschlechtsunterschiede feststellen und das Geschlecht wurde in der berechneten Regressionsanalyse als Kontrollvariable berücksichtigt, dennoch war die Substichprobe der Männer ( $n = 16$ ) nicht groß genug, um Geschlechtseffekte zuverlässig ausschließen zu können. Zusätzlich zeigten die psychometrischen Analysen eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche subjektive Bewertung der präsentierten emotionalen Stimuli, auch wenn diese sich nicht in der physiologischen Reaktivität niederschlug. Eine ähnliche Abweichung zwischen Psychometrie und physiologischem Messwert erbrachte auch Studie 1, in der keine Unterschiede in der subjektiven Erregung zwischen den beiden Cortisolrespondergruppen zu beobachten waren. Die gezielte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen subjektiver Erregung und biologischer Stressreaktion wäre aus diesem Grund ebenfalls ein sehr interessantes Feld, da beide Variablen bisher nur nebeneinanderstehend in Bezug auf andere abhängige Variablen untersucht wurden. Die Identifikation von Faktoren, die Teile des Zusammenhangs zwischen der subjektiven Bewertung eines Stressors und der – bei einigen folgenden, bei anderen nicht folgenden – Stressreaktion aufklären, könnte helfen, das Bild interindividueller Unterschiede in der Stressreaktivität noch genauer zu zeichnen. Denkbar wäre es beispielsweise, die Kontrollüberzeugung als vermittelnden Faktor aufzunehmen: Ein hoher internaler *Locus of Control* könnte möglicherweise dazu führen, dass ein bestimmter Reiz zwar als Stressor wahrgenommen wird, das Individuum den Stressor jedoch so weit kontrollieren zu können glaubt, dass es nicht zu einer physiologischen Reaktion kommt. In den letzten beiden Studien handelte es sich um berufstätige und klinische Stichproben, deren Geschlechterverhältnis ausgeglichener war. Außerdem fand sich das Alter betreffend eine große Varianz in den Stichproben. Somit lassen sich zumindest die Kontrollstichproben als recht repräsentativ beschreiben, da auch ein sehr breiter Querschnitt durch viele verschiedene Arbeitstätigkeitsbereiche gegeben ist. Nichtsdestotrotz findet sich dort wie auch in den studentischen Stichproben eine Tendenz zu einem im Vergleich zur Bevölkerung höheren Bildungsniveau, was schlicht ein höheres Interesse an Forschung bei eher gebildeten Personen nahelegt. Dieses Problem findet sich jedoch grundsätzlich in der Forschung, sodass eine universelle Gültigkeit von Forschungsergebnissen in der Psychologie generell infrage gestellt werden sollte (Henrich, Heine & Norenzayan, 2010).

Ein weiterer Aspekt, der Erwähnung finden sollte, ist der grundsätzliche Einsatz des Kandidatengenansatzes. Die Untersuchung struktureller genetischer Unterschiede bietet die Möglichkeit, interindividuelle Unterschiede im Verhalten biologisch zu untermauern und zu begründen. Dies stellt einen wichtigen Schritt zum Erklären und Vorhersagen menschlichen

Erlebens und Verhaltens dar. Damit nimmt die Molekulargenetik neben anderen biologischen Methoden eine wichtige Rolle in der psychologischen Forschung ein. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass die Effekte einzelner Gene oder Polymorphismen für die Vorhersage komplexer psychologischer Konstrukte aus mehreren Gründen sehr gering sind. Zum einen sind strukturelle Unterschiede auf der DNA aus biologischer Perspektive verhältnismäßig weit entfernt vom eigentlichen Phänotypen, d.h. auch bei gegebener Funktionalität gibt es mehrere biologische Prozesse, die den Zusammenhang zwischen Genetik und Phänotyp vermitteln und beeinflussen, so dass mögliche genetische Effekte durch verschiedene Störvariablen überlagert werden können. Zum anderen beeinflussen Veränderungen auf funktionellen Abschnitten eines Gens fast immer nur Teile eines biologischen Mechanismus. Beispielsweise nimmt der beschriebene 5-HTTLPR Polymorphismus Einfluss auf den Serotonintransporter und moduliert damit neben anderen Polymorphismen auf dem gleichen Gen das Ausmaß der Wiederaufnahme des Transmitters Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Diese Veränderung serotonerger Aktivität muss aber in Verbindung mit vielen anderen parallel relevanten Faktoren betrachtet werden, die gleichermaßen die Aktivität im synaptischen Spalt beeinflussen können. Hierzu gehören unter anderem die Aktivität von Enzymen, die Serotonin inaktivieren (Monoaminoxidase A), die Dichte und Affinität prä- und postsynaptischer Rezeptoren oder die Verfügbarkeit von Tryptophan, aus dem Serotonin synthetisiert wird. Erst die umfassende Betrachtung aller relevanten Faktoren und deren Interaktion ermöglicht ein vollständiges Verständnis des biochemischen Stoffwechsels des Neurotransmitters und damit die Verbindung zu Wahrnehmung und Verhalten des Individuums. Zusätzlich wird ein solch komplexes Konstrukt wie die Depression nicht nur durch Veränderungen serotonerger Aktivität, sondern auch durch andere biochemische Prozesse beziehungsweise Transmittersysteme beeinflusst. Somit müssen für ein Verständnis des gesamten genetisch-biologischen Einflusses die diversen Einflussfaktoren auf verschiedene Systeme und deren Interaktion berücksichtigt werden. Bei einem so komplexen Gesamtsystem ist es schließlich höchstwahrscheinlich, dass eine Vielzahl verschiedener Gene, die untereinander zudem interagieren können, an der Ausprägung solcherlei komplexer Phänotypen beteiligt sind. Die isolierte Betrachtung einzelner Geneorte kann daher nur sehr begrenzt Aufschluss über genetische Grundlagen individueller Stressreaktivität geben. Der in Studie 2 verwendete Haplotypansatz bietet an dieser Stelle insofern einen Mehrwert, als dass er mehrere Polymorphismen auf einem Gen erfasst. Dennoch ist auch dieser Ansatz unzureichend, um ein umfassendes Bild von den genetischen Grundlagen der Stressreaktivität zu erhalten. An dieser Stelle muss konstatiert werden, dass das Potenzial molekulargenetischer Persönlichkeitsforschung noch nicht annähernd ausgeschöpft ist und diese gewissermaßen noch in den Kinderschuhen steckt. Einen ersten Lösungsansatz für diese

Problematik stellt die GWAS Methode dar, in der das gesamte Genom auf Zusammenhänge zu Phänotypen untersucht wird. Hier sieht man sich jedoch mit der berechtigten Kritik konfrontiert, dass dieser Ansatz zum einen nicht theoriegeleitet ist und zum anderen nur additive Effekte verschiedener Polymorphismen berücksichtigt und bis dato keine Untersuchung genetischer Interaktionen höherer Ordnung erlaubt. Um mögliche Gen-Gen-Interaktionen mit einer Vielzahl von Polymorphismen oder Haplotypen berechnen zu können, sind zudem sehr große Stichprobengrößen nötig, was gerade im Falle aufwändiger experimenteller Ansätze einen weiteren limitierenden Aspekt darstellt. Dennoch sollten in Zukunft noch andere Gene untersucht werden, die einen Einfluss darauf nehmen könnten, wie Personen auf Stress reagieren, um weitere Puzzleteile zu identifizieren und so das Bild biologischer beziehungsweise genetischer Grundlagen der individuellen Stressreaktivität zu vervollständigen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Abramson, L. Y., Seligman, M. E. & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, 87*(1), 49-74.
- Adell, A., Garcia-Marquez, C., Armario, A. & Gelpi, E. (1988). Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their responses to a further acute stress. *Journal of Neurochemistry, 50*(6), 1678-1681.
- Afshar, H., Roohafza, H. R., Keshteli, A. H., Mazaheri, M., Feizi, A., & Adibi, P. (2015). The association of personality traits and coping styles according to stress level. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 20*(4), 353.
- Aguilera, G. (2011). HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging. *Experimental Gerontology, 46*(2), 90-95.
- Ahola, K. & Hakanen, J. (2007). Job strain, burnout, and depressive symptoms: A prospective study among dentists. *Journal of Affective Disorders, 104*(1), 103-110.
- Ahola, K., Hakanen, J., Perhoniemi, R. & Mutanen, P. (2014). Relationship between burnout and depressive symptoms: a study using the person-centred approach. *Burnout Research, 1*(1), 29-37.
- Ahola, K., Honkonen, T., Isometsä, E., Kalimo, R., Nykyri, E., Aromaa, A. & Lönnqvist, J. (2005). The relationship between job-related burnout and depressive disorders—results from the Finnish Health 2000 Study. *Journal of Affective Disorders, 88*(1), 55-62.
- Aitken, N., Smith, S., Schwarz, C. & Morin, P. A. (2004). Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in mammals: a targeted gene approach. *Molecular Ecology, 13*(6), 1423-1431.
- Alarcon, G. M. (2011). A meta-analysis of burnout with job demands, resources, and attitudes. *Journal of Vocational Behavior, 79*(2), 549-562.
- Alarcon, G., Eschleman, K. J. & Bowling, N. A. (2009). Relationships between personality variables and burnout: A meta-analysis. *Work & Stress, 23*(3), 244-263.
- Alberts, B., Bray, D. & Lewis, L. (2015). *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science.
- Aldwin, C. M. & Revenson, T. A. (1987). Does coping help? A reexamination of the relation between coping and mental health. *Journal of Personality and Social Psychology, 53*(2), 337-348.
- Anderson, M. C. & Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature, 410*(6826), 366-369.
- Arana, G. W., Baldessarini, R. J. & Ornstein, M. (1985). The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: commentary and review. *Archives of General Psychiatry, 42*(12), 1193-1204.
- Arriza, J. L., Simerly, R. B., Swanson, L. W. & Evans, R. M. (1988). The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron, 1*(9), 887-900.
- Ayduk, Ö. & Kross, E. (2008). Enhancing the pace of recovery: Self-distanced analysis of negative experiences reduces blood pressure reactivity. *Psychological Science, 19*(3), 229-231.
- Bakker, A. B., Van Der Zee, K. I., Lewig, K. A. & Dollard, M. F. (2006). The relationship between the big five personality factors and burnout: A study among volunteer counselors. *The Journal of Social Psychology, 146*(1), 31-50.
- Banerjee, E. & Nandagopal, K. (2015). Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochemistry International, 82*, 52-68.
- Barzman, D., Geise, C. & Lin, P. I. (2015). Review of the genetic basis of emotion dysregulation in children and adolescents. *World Journal of Psychiatry, 5*(1), 112-117.

- Bauerfeind, S. S. & Fischer, K. (2005). Effects of food stress and density in different life stages on reproduction in a butterfly. *Oikos*, *111*(3), 514-524.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience – Exploring the Brain* (3. Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory manual* (2<sup>nd</sup> ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beevers, C. G., Wells, T. T., Ellis, A. J. & McGeary, J. E. (2009). Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(3), 670-681.
- Beilock, S. L. & Carr, T. H. (2005). When high-powered people fail: Working memory and “choking under pressure” in math. *Psychological Science*, *16*(2), 101-105.
- Bengel, D., Greenberg, B. D., Cora-Locatelli, G., Altemus, M., Heils, A., Li, Q. & Murphy, D. L. (1999). Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, *4*(5), 463-466.
- Beste, C., Yildiz, A., Meissner, T. W. & Wolf, O. T. (2013). Stress improves task processing efficiency in dual-tasks. *Behavioural Brain Research*, *252*, 260-265.
- Bianchi, R., Boffy, C., Hingray, C., Truchot, D. & Laurent, E. (2013). Comparative symptomatology of burnout and depression. *Journal of Health Psychology*, *18*(6), 782–787.
- Bianchi, R., Schonfeld, I. S. & Laurent, E. (2014). Is burnout a depressive disorder? A reexamination with special focus on atypical depression. *International Journal of Stress Management*, *21*(4), 307-324.
- Bianchi, R., Schonfeld, I. S. & Laurent, E. (2015). Burnout–depression overlap: A review. *Clinical Psychology Review*, *36*, 28-41.
- Bilder, R. M., Volavka, J., ál Czobor, P., Malhotra, A. K., Kennedy, J. L., Ni, X. ... & Citrome, L. (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val 158 Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *52*(7), 701-707.
- Blanchard, D. C. & Blanchard, R. J. (1991). Behavioral correlates of chronic dominance-subordination relationships of male rats in a seminatural situation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *14*(4), 455-462.
- Blanchard, D. C., Sakai, R. R., McEwen, B., Weiss, S. M. & Blanchard, R. J. (1993). Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behavioural Brain Research*, *58*(1), 113-121.
- Blundell, J. E. & Halford, J. C. (1998). Serotonin and appetite regulation. *CNS Drugs*, *9*(6), 473-495.
- Bonanno, G. A. & Burton, C. L. (2013). Regulatory flexibility: An individual differences perspective on coping and emotion regulation. *Perspectives on Psychological Science*, *8*(6), 591-612.
- Bonanno, G. A., Papa, A., Lalande, K., Westphal, M. & Coifman, K. (2004). The importance of being flexible: The ability to both enhance and suppress emotional expression predicts long-term adjustment. *Psychological Science*, *15*(7), 482-487.
- Borsini, A., Heggul, N., Mondelli, V., Chalder, T. & Pariante, C. M. (2014). Childhood stressors in the development of fatigue syndromes: a review of the past 20 years of research. *Psychological Medicine*, *44*(9), 1809-1823.
- Brandes, D., Ben-Schachar, G., Gilboa, A., Bonne, O., Freedman, S. & Shalev, A. Y. (2002). PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors. *Psychiatry Research*, *110*(3), 231-238.

- Brandtstädter, J. & Renner, G. (1990). Tenacious goal pursuit and flexible goal adjustment: explication and age-related analysis of assimilative and accommodative strategies of coping. *Psychology and Aging, 5*(1), 58-67.
- Braunstein-Bercovitz, H. (2003). Does stress enhance or impair selective attention? The effects of stress and perceptual load on negative priming. *Anxiety, Stress, and Coping, 16*(4), 345-357.
- Brillon, D. J., Zheng, B., Campbell, R. G. & Matthews, D. E. (1995). Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology And Metabolism, 268*(3), E501-E513.
- Brown, E. S., Rush, A. J. & McEwen, B. S. (1999). Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology, 21*(4), 474-484.
- Brown, S. P., Westbrook, R. A. & Challagalla, G. (2005). Good cope, bad cope: Adaptive and maladaptive coping strategies following a critical negative work event. *Journal of Applied Psychology, 90*(4), 792-798.
- Burisch, M. (2010). *Das Burnout-Syndrom. Theorie der inneren Erschöpfung (4. Auflage)*. Berlin: Springer.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C. & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 30*(9), 846-856.
- Calogero, A. E., Bagdy, G., Szemeredi, K., Tartaglia, M. E., Gold, P. W. & Chrousos, G. P. (1990). Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology, 126*(4), 1888-1894.
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A. & Hofmann, S. G. (2006b). Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion, 6*(4), 587-595.
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A. & Hofmann, S. G. (2006a). Effects of suppression and acceptance on emotional responses of individuals with anxiety and mood disorders. *Behaviour Research and Therapy, 44*(9), 1251-1263.
- Canli, T. & Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience, 10*(9), 1103-1109.
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York, NY: Appleton.
- Carlier, I. V., Lamberts, R. D. & Gersons, B. P. (1997). Risk factors for posttraumatic stress symptomatology in police officers: a prospective analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 185*(8), 498-506.
- Carpenter, R. W. & Trull, T. J. (2013). Components of emotion dysregulation in borderline personality disorder: A review. *Current Psychiatry Reports, 15*(1), 335.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Alcala, A. A., Haskett, R. F. ... & De Vigne, J. P. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of General Psychiatry, 38*(1), 15-22.
- Carver, C. S. & Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. *Annual Review of Psychology, 61*, 679-704.
- Carver, C. S., Scheier, M. F. & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology, 56*(2), 267-283.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*(5631), 386-389.



- Chajut, E. & Algom, D. (2003). Selective attention improves under stress: implications for theories of social cognition. *Journal of Personality and Social Psychology*, *85*(2), 231-248.
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M. ... & Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of Physiology*, *586*(23), 5717-5725.
- Chida, Y. & Steptoe, A. (2009). Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, *80*(3), 265-278.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, *5*(7), 374-381.
- Chrousos, G. P. & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*, *267*(9), 1244-1252.
- Claes, S. (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*(1), 216-228.
- Clarke, I. (2001). Extreme response style in cross-cultural research. *International Marketing Review*, *18*(3), 301-324.
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafo, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1767-1778.
- Cloninger, C. R. (1994). Temperament and personality. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(2), 266-273.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, *50*(12), 975-990.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (2006). Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *Journal of Affective Disorders*, *92*(1), 35-44.
- Coccaro, E. F., Fanning, J. R., Phan, K. L. & Lee, R. (2015). Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectrums*, *20*(3), 295-302.
- Connor-Smith, J. K., Compas, B. E., Wadsworth, M. E., Thomsen, A. H. & Saltzman, H. (2000). Responses to stress in adolescence: Measurement of coping and involuntary stress responses. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *68*(6), 976-992.
- Conrad, C. D. (2008). Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*, *19*(6), 395-412.
- Contesse, V., Lefebvre, H., Lenglet, S., Kuhn, J. M., Delarue, C. & Vaudry, H. (2000). Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *78*(12), 967-983.
- Coppen, A., Abou-Saleh, M., Milln, P., Metcalfe, M., Harwood, J. & Bailey, J. (1983). Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. *The British Journal of Psychiatry*, *142*(5), 498-504.
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. (1989). *NEO five-factor inventory (NEO-FFI)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Cronbach, L. J. (1946). Response sets and test validity. *Educational and Psychological Measurement*, *6*(4), 475-494.
- Dalgleish, T., Hauer, B. & Kuyken, W. (2008). The mental regulation of autobiographical recollection in the aftermath of trauma. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(4), 259-263.

- Dallman, M. F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 159-165.
- Dallman, M. F. & Bhatnagar, S. 2001. *Chronic stress and energy balance: role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. In B. S. McEwen (Ed), *Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System, Vol. IV: Coping with the Environment: Neural and Endocrine Mechanisms* (pp. 179-210). New York: Oxford University Press.
- D'Avanzato, C., Joormann, J., Siemer, M. & Gotlib, I. H. (2013). Emotion regulation in depression and anxiety: examining diagnostic specificity and stability of strategy use. *Cognitive Therapy and Research*, 37(5), 968-980.
- Davies, M. I. & Clark, D. M. (1998). Thought suppression produces a rebound effect with analogue post-traumatic intrusions. *Behaviour Research and Therapy*, 36(6), 571-582.
- Davis, K. L., Panksepp, J. & Normansell, L. (2003). The affective neuroscience personality scales: Normative data and implications. *Neuropsychoanalysis*, 5(1), 57-69.
- De Hoogh, A. H. & Den Hartog, D. N. (2009). Neuroticism and locus of control as moderators of the relationships of charismatic and autocratic leadership with burnout. *Journal of Applied Psychology*, 94(4), 1058-1067.
- De Kloet, E. R., Fitzsimons, C. P., Datson, N. A., Meijer, O. C. & Vreugdenhil, E. (2009). Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: about receptors, transcription machinery and microRNA. *Brain Research*, 1293, 129-141.
- De Kloet, E. R., Joëls, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475.
- De Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H. J., Hasselmann, H. ... & Joëls, M. (2016). Stress and Depression: a crucial role of the mineralocorticoid receptor. *Journal of Neuroendocrinology*, 28, 8.
- DeRijk, R. H. (2009). Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity. *Neuroimmunomodulation*, 16(5), 340-352.
- DeRijk, R. H. & de Kloet, E. R. (2005). Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity. *Endocrine*, 28(3), 263-269.
- DeRijk, R. H., Wüst, S., Meijer, O. C., Zennaro, M. C., Federenko, I. S., Hellhammer, D. H. ... & de Kloet, E. R. (2006). A common polymorphism in the mineralocorticoid receptor modulates stress responsiveness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 5083-5089.
- de Weerth, C., Zijl, R. H. & Buitelaar, J. K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Human Development*, 73(1), 39-52.
- De Wit, S. J., van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., van Oppen, P., Veltman, D. J. & van den Heuvel, O. A. (2015). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 45(14), 3059-3073.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. & Schulte-Markwort, E. (2006). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10 Kapitel V(F))*. Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis (4. Auflage). Bern: Huber.
- Dobson, H. & Smith, R. F. (2000). What is stress, and how does it affect reproduction? *Animal Reproduction Science*, 60, 743-752.
- Dougherty, T. F., Berliner, M. L., Schneebeli, G. L. & Berliner, D. L. (1964). Hormonal control of lymphatic structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 113(1), 825-843.

- Duncko, R., Johnson, L., Merikangas, K. & Grillon, C. (2009). Working memory performance after acute exposure to the cold pressor stress in healthy volunteers. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(4), 377-381.
- Dunn, B. D., Billotti, D., Murphy, V. & Dalgleish, T. (2009). The consequences of effortful emotion regulation when processing distressing material: A comparison of suppression and acceptance. *Behaviour Research and Therapy*, 47(9), 761-773.
- Edelwich, J. & Brodsky, A. (1980). *Burn-out: Stages of disillusionment in the helping professions (Vol. 1)*. New York: Human Sciences Press.
- Eifert, G. H. & Heffner, M. (2003). The effects of acceptance versus control contexts on avoidance of panic-related symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 34(3), 293-312.
- Einarsson, S., Brandt, Y., Lundeheim, N. & Madej, A. (2008). Stress and its influence on reproduction in pigs: a review. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(1), 48.
- Enns, M. W. & Cox, B. J. (1997). Personality dimensions and depression: review and commentary. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(3), 274-284.
- Epel, E. S. (2009). Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging. *Hormones*, 8(1), 7-22.
- Evans, G. W. & Cohen, S. (1987). *Environmental Stress*. In D. Stokols & I. Altman (Eds.), *Handbook of Environmental Psychology*, Volume 1 (571-610). New York: Wiley.
- Faulkes, C. G., Abbott, D. H. & Jarvis, J. U. M. (1990). Social suppression of ovarian cyclicity in captive and wild colonies of naked mole-rats, *Heterocephalus glaber*. *Journal of Reproduction and Fertility*, 88(2), 559-568.
- Feder, A., Nestler, E. J. & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 446-457.
- Federenko, I. S., Nagamine, M., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D. & Wüst, S. (2004). The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6244-6250.
- Finsterwald, C. & Alberini, C. M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 17-29.
- Fleury, I., Beaulieu, P., Primeau, M., Labuda, D., Sinnett, D. & Krajinovic, M. (2003). Characterization of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. *Clinical Chemistry*, 49(9), 1528-1531.
- Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, 21(3), 219-239.
- Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1988). Coping as a mediator of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(3), 466-475.
- Ford, B. Q., Mauss, I. B., Troy, A. S., Smolen, A. & Hankin, B. (2014). Emotion regulation moderates the risk associated with the 5-HTT gene and stress in children. *Emotion*, 14(5), 930-939.
- Franz, C. E., York, T. P., Eaves, L. J., Mendoza, S. P., Hauger, R. L., Hellhammer, D. H., ... & Prom-Wormley, E. (2010). Genetic and environmental influences on cortisol regulation across days and contexts in middle-aged men. *Behavior genetics*, 40(4), 467-479.
- Freudenberger, H. J. & Richelson, G. (1980). *Burn-Out. The high cost of high achievement*. New York: Anchor Press.

- Fries, E., Dettenborn, L. & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, 72(1), 67-73.
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J. & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016.
- George, D. T., Phillips, M. J., Lifshitz, M., Lionetti, T. A., Spero, D. E., Ghassemzadeh, N. ... & Rawlings, R. R. (2011). Fluoxetine treatment of alcoholic perpetrators of domestic violence: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled intervention study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(1), 60-65.
- Geraerts, E., Merckelbach, H., Jelicic, M. & Smeets, E. (2006). Long term consequences of suppression of intrusive anxious thoughts and repressive coping. *Behaviour Research and Therapy*, 44(10), 1451-1460.
- Gibbs, D. M. (1986). Vasopressin and oxytocin: hypothalamic modulators of the stress response: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 11(2), 131-139.
- Gimmig, D., Huguet, P., Caverni, J. P. & Cury, F. (2006). Choking under pressure and working memory capacity: When performance pressure reduces fluid intelligence. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13(6), 1005-1010.
- Glenn, C. R. & Klonsky, E. D. (2009). Emotion dysregulation as a core feature of borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 23(1), 20-28.
- Gold, P. W. & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*, 7(3), 254-275.
- Goldstein, D. S. & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress*, 10(2), 109-120.
- Golembiewski, R. T., Munzenrider, R. & Carter, D. (1983). Phases of progressive burnout and their work site covariants: Critical issues in OD research and praxis. *The Journal of Applied Behavioral Science*, 19(4), 461-481.
- Grabe, H. J., Spitzer, C., Schwahn, C., Marcinek, A., Frahnow, A., Barnow, S. ... & Völzke, H. (2009). Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *American Journal of Psychiatry*, 166(8), 926-933.
- Gratz, K. L. & Roemer, L. (2004). Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 26(1), 41-54.
- Gray-Stanley, J. A., Muramatsu, N., Heller, T., Hughes, S., Johnson, T. P. & Ramirez-Valles, J. (2010). Work stress and depression among direct support professionals: the role of work support and locus of control. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(8), 749-761.
- Gray, J. A. & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety*. Oxford: University Press.
- Gressier, F., Calati, R. & Serretti, A. (2016). 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 190, 193-207.
- Gross, J. J. (1998a). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of General Psychology*, 2(3), 271-299.
- Gross, J. J. (1998b). Antecedent-and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(1), 224-237.
- Gross, J. J. (1999). *Emotion and emotion regulation*. In L. A. Pervin & O. P. John (Eds), *Handbook of Personality* (2<sup>nd</sup> edition): Theory and Research (525-552). New York: Guilford Press.

- Gross, J. J. & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology, 85*(2), 348-362.
- Guenzel, F. M., Wolf, O. T. & Schwabe, L. (2014). Sex differences in stress effects on response and spatial memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory, 109*, 46-55.
- Guilliams, T. G. & Edwards, L. (2010). Chronic stress and the HPA axis. *The Standard, 9*(2), 1-12.
- Guo, M., Gan, Y. & Tong, J. (2013). The role of meaning-focused coping in significant loss. *Anxiety, Stress & Coping, 26*(1), 87-102.
- Hakanen, J. J. & Schaufeli, W. B. (2012). Do burnout and work engagement predict depressive symptoms and life satisfaction? A three-wave seven-year prospective study. *Journal of Affective Disorders, 141*(2), 415-424.
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Reviews in Clinical Psychology, 1*, 293-319.
- Hamstra, D. A., De Kloet, E. R., Van Hemert, A. M., De Rijk, R. H. & Van der Does, A. J. W. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotype, oral contraceptives and emotional information processing. *Neuroscience, 286*, 412-422.
- Hanukoglu, I. (1992). Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 43*(8), 779-804.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D. ... & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science, 297*(5580), 400-403.
- Hayes, S. C., Bissett, R. T., Korn, Z. & Zettle, R. D. (1999). The impact of acceptance versus control rationales on pain tolerance. *The Psychological Record, 49*(1), 33-47.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D. & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry, 66*(6), 2621-2624.
- Heisler, L. K., Pronchuk, N., Nonogaki, K., Zhou, L., Raber, J., Tung, L. ... & Tecott, L. H. (2007). Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *Journal of Neuroscience, 27*(26), 6956-6964.
- Henderson, M. (2014). *50 Schlüsselideen Genetik*. Heidelberg: Springer.
- Henrich, J., Heine, S. J. J. & Norenzayan, A. (2010). The weirdest people in the world? *Behavioral and Brain Sciences, 33*, 61-135.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K. & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 29*(8), 1201-1213.
- Hermans, E. J., Henckens, M. J., Joëls, M., & Fernández, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences, 37*(6), 304-314.
- Hinshaw, S. P. (2003). Impulsivity, emotion regulation, and developmental psychopathology: Specificity versus generality of linkages. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1008*(1), 149-159.
- Hirschhorn, J. N. & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics, 6*(2), 95-108.
- Hofmann, S. G., Heering, S., Sawyer, A. T. & Asnaani, A. (2009). How to handle anxiety: The effects of reappraisal, acceptance, and suppression strategies on anxious arousal. *Behaviour Research and Therapy, 47*(5), 389-394.

- Holahan, C. J. & Moos, R. H. (1987). Personal and contextual determinants of coping strategies. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(5), 946-955.
- Huppelsberg, J. & Walter, K. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hu, X. Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D. ... & Murphy, D. L. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 78(5), 815-826.
- Hull, E. M., Muschamp, J. W. & Sato, S. (2004). Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiology & Behavior*, 83(2), 291-307.
- Iacovides, A., Fountoulakis, K. N., Kaprinis, S. & Kaprinis, G. (2003). The relationship between job stress, burnout and clinical depression. *Journal of Affective Disorders*, 75(3), 209-221.
- Janke, W. (1974). Psychophysiologische Grundlagen des Verhaltens. In: M.v. Kerekjarto (Hrsg.), *Medizinische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Janke, W., Erdmann, G., Hüppe, M. & Debus, G. (1999). *Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE)*. Würzburg: Institutsbericht, Psychologisches Institut, Universität Würzburg.
- Janke, W., Erdmann, G. & Kallus, K. W. (1997). *Stressverarbeitungsfragebogen:(SVF); mit SVF 120*. Göttingen: Hogrefe.
- Jansen, A. S., Van Nguyen, X., Karpitskiy, V., Mettenleiter, T. C. & Loewy, A. D. (1995). Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight-or-flight response. *Science*, 270(5236), 644-646.
- Jänig, W. (2008). *Integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis*. Cambridge: University Press.
- Jazaieri, H., Morrison, A. S., Goldin, P. R. & Gross, J. J. (2015). The role of emotion and emotion regulation in social anxiety disorder. *Current Psychiatry Reports*, 17(1), 1-9.
- Jiang, R., Babyak, M. A., Brummett, B. H., Siegler, I. C., Kuhn, C. M. & Williams, R. B. (2017). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism interacts with gender to influence cortisol responses to mental stress. *Psychoneuroendocrinology*, 79, 13-19.
- Joëls, M. & de Kloet, E. R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, 43(1), 1-36.
- Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R. & de Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neurosciences*, 31(1), 1-7.
- Joëls, M. & Krugers, H. J. (2007). LTP after stress: up or down? *Neural plasticity*, 93202, 1-6.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Smailes, E. M., Skodol, A. E., Brown, J. & Oldham, J. M. (2001). Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, 42(1), 16-23.
- Jonas, B. S. & Lando, J. F. (2000). Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 62(2), 188-196.
- Jørgensen, H., Knigge, U., Kjær, A., Møller, M., & Warberg, J. (2002). Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *Journal of neuroendocrinology*, 14(10), 788-795.
- Jørgensen, H., Riis, M., Knigge, U., Kjaer, A. & Warberg, J. (2003). Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(3), 242-249.
- Juster, R. P., Bizik, G., Picard, M., Arseneault-Lapierre, G., Sindi, S., Trepanier, L. ... & Fiocco, A. J. (2011). A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. *Development and Psychopathology*, 23(03), 725-776.

- Karalis, K., Goodwin, G. & Majzoub, J. A. (1996). Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor. *Nature Medicine*, 2(5), 556-560.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444-454.
- Karki, R., Pandya, D., Elston, R. C. & Ferlini, C. (2015). Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*, 8(1), 37.
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzaroni, L., Murphy, G. M. & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527-536.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M. & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 837-841.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48(1), 191-214.
- Kessler, R. C., Price, R. H. & Wortman, C. B. (1985). Social factors in psychopathology: Stress, social support, and coping processes. *Annual Review of Psychology*, 36(1), 531-572.
- Kinner, V. L., Het, S. & Wolf, O. T. (2014). Emotion regulation: exploring the impact of stress and sex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 397.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C. & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 154-162.
- Kirschbaum, C., Wüst, S. & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54(6), 648-657.
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P. & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 88(1), 79-86.
- Klein, D. N., Kotov, R. & Bufferd, S. J. (2011). Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 269-295.
- Klinke, R., Pape, H. C. & Silbernagl, S. (2005). *Physiologie (5., komplett überarbeitete Auflage)*. Stuttgart: Thieme.
- Klok, M. D., Giltay, E. J., Van der Does, A. J. W., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H. ... & Zitman, F. G. (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational Psychiatry*, 1(12), e62.
- 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.
- Konturek, S. J., Konturek, P. C., Pawlik, T. & Brzozowski, T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(2), 137-154.
- Korczyn, A. D. & Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1), 139-142.
- Korte, S. M., Bouws, G. A. H. & Bohus, B. (1993). Central actions of corticotropin-releasing hormone (CRH) on behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular regulation: brain corticoid receptor involvement. *Hormones and Behavior*, 27(2), 167-183.

- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R. & LaForge, K. S. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*, *8*(11), 1450-1457.
- Kross, E. & Ayduk, Ö. (2009). Boundary conditions and buffering effects: Does depressive symptomology moderate the effectiveness of self-distancing for facilitating adaptive emotional analysis? *Journal of Research in Personality*, *43*(5), 923-927.
- Kumsta, R., Entringer, S., Koper, J. W., van Rossum, E. F., Hellhammer, D. H. & Wüst, S. (2007). Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, *62*(8), 863-869.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological Stress and the Coping Process*. New York: McGraw-Hill.
- Lazarus, R. S. (1990). Theory-based stress measurement. *Psychological Inquiry*, *1*(1), 3-13.
- Lazarus, R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. *Annual Review of Psychology*, *44*(1), 1-22.
- Lazarus, R. S. (2006). *Stress and Emotion: A new synthesis*. New York: Springer Publishing Company.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, *1*(3), 141-169.
- LeBlanc, V. R. (2009). The effects of acute stress on performance: implications for health professions education. *Academic Medicine*, *84*(10), S25-S33.
- Lee, R. T. & Ashforth, B. E. (1996). A meta-analytic examination of the correlates of the three dimensions of job burnout. *Journal of Applied Psychology*, *81*(2), 123-133.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A. & Sabol, S. Z. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Andreoli, A., Luzzi, C. ... & Marcheggiano, A. (2000). Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American Journal of Gastroenterology*, *95*(5), 1213-1220.
- Levine, D., Marziali, E. & Hood, J. (1997). Emotion processing in borderline personality disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *185*(4), 240-246.
- Levitt, J. T., Brown, T. A., Orsillo, S. M. & Barlow, D. H. (2004). The effects of acceptance versus suppression of emotion on subjective and psychophysiological response to carbon dioxide challenge in patients with panic disorder. *Behavior Therapy*, *35*(4), 747-766.
- Li-Tempel, T., Larra, M. F., Sandt, E., Mériaux, S. B., Schote, A. B., Schächinger, H. ... & Turner, J. D. (2016). The cardiovascular and hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress is controlled by glucocorticoid receptor sequence variants and promoter methylation. *Clinical Epigenetics*, *8*(1), 12.
- Liang, K. C., Melia, K. R., Miserendino, M. J., Falls, W. A., Campeau, S. & Davis, M. (1992). Corticotropin-releasing factor: long-lasting facilitation of the acoustic startle reflex. *Journal of Neuroscience*, *12*(6), 2303-2312.
- Liepmann, D., Beauducel, A., Brocke, B. & Amthauer, R. (2007). *Intelligenz-Struktur-Test 2000 R*. Göttingen: Hogrefe.



- Liverant, G. I., Brown, T. A., Barlow, D. H. & Roemer, L. (2008). Emotion regulation in unipolar depression: The effects of acceptance and suppression of subjective emotional experience on the intensity and duration of sadness and negative affect. *Behaviour Research and Therapy*, *46*(11), 1201-1209.
- Lovallo, W. (1975). The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, *12*(3), 268-282.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A. & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, *65*(3), 209-237.
- Lynn, S. E., Stampelis, T. B., Barrington, W. T., Weida, N. & Hudak, C. A. (2010). Food, stress, and reproduction: short-term fasting alters endocrine physiology and reproductive behavior in the zebra finch. *Hormones and Behavior*, *58*(2), 214-222.
- Maier, S. F. & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*, *105*(1), 3-46.
- Mansell, W., Ehlers, A., Clark, D. & Chen, Y. P. (2002). Attention to positive and negative social-evaluative words: Investigating the effects of social anxiety, trait anxiety and social threat. *Anxiety, Stress & Coping*, *15*(1), 19-29.
- Marin, M. F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R. P., Sindi, S., Arsenault-Lapierre, G. ... & Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(4), 583-595.
- Martinelli, C. E. & Moreira, A. C. (1994). Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. *Clinical Endocrinology*, *41*(1), 117-121.
- Masedo, A. I. & Esteve, M. R. (2007). Effects of suppression, acceptance and spontaneous coping on pain tolerance, pain intensity and distress. *Behaviour Research and Therapy*, *45*(2), 199-209.
- Maslach, C. (1987). Burnout research in social services: A critique. *Journal of Social Service Research*, *10*(1), 95-105.
- Maslach, C., Jackson, S. E. & Leiter, M. P. (1996). *Maslach Burnout Inventory Manual (3rd ed.)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Maslach, C., Schaufeli, W. B. & Leiter, M. P. (2001). Job burnout. *Annual Review of Psychology*, *52*(1), 397-422.
- Matthews, D. E., Pesola, G. & Campbell, R. G. (1990). Effect of epinephrine on amino acid and energy metabolism in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, *258*(6), E948-E956.
- Mazure, C. M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *5*(3), 291-313.
- McCrae, R. R. & Costa, P. T. (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, *52*(1), 81-90.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *840*(1), 33-44.
- McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1032*(1), 1-7.
- McEwen, B. S., de Kloet, R. & Wallach, G. (1976). Interactions in vivo and in vitro of corticoids and progesterone with cell nuclei and soluble macromolecules from rat brain regions and pituitary. *Brain Research*, *105*(1), 129-136.

- McEwen, B. S. & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 205-216.
- McEwen, B. S. & Seeman, T. (1999). Protective and damaging effects of mediators of stress: elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 896(1), 30-47.
- McNaughton, N. & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 285-305.
- McRae, K., Rekshan, W., Williams, L. M., Cooper, N. & Gross, J. J. (2014). Effects of antidepressant medication on emotion regulation in depressed patients: An iSPOT-D report. *Journal of Affective Disorders*, 159, 127-132.
- Mennin, D. S., Holaway, R. M., Fresco, D. M., Moore, M. T. & Heimberg, R. G. (2007). Delineating components of emotion and its dysregulation in anxiety and mood psychopathology. *Behavior Therapy*, 38(3), 284-302.
- Middeldorp, C. M., de Geus, E. J., Beem, A. L., Lakenberg, N., Hottenga, J. J., Slagboom, P. E. & Boomsma, D. I. (2007). Family based association analyses between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and neuroticism, anxiety and depression. *Behavior Genetics*, 37(2), 294-301.
- Miller, G. E., Chen, E. & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25-45.
- Miller, G. E., Cohen, S., Pressman, S., Barkin, A., Rabin, B. S. & Treanor, J. J. (2004). Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body? *Psychosomatic Medicine*, 66(2), 215-223.
- Miller, R., Plessow, F., Kirschbaum, C. & Stalder, T. (2013a). Classification criteria for distinguishing cortisol responders from nonresponders to psychosocial stress: evaluation of salivary cortisol pulse detection in panel designs. *Psychosomatic Medicine*, 75(9), 832-840.
- Miller, R., Wankerl, M., Stalder, T., Kirschbaum, C. & Alexander, N. (2013b). The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 1018-1024.
- Minkley, N., Schröder, T. P., Wolf, O. T. & Kirchner, W. H. (2014). The socially evaluated cold-pressor test (SECP) for groups: Effects of repeated administration of a combined physiological and psychological stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 119-127.
- Moberg, G. P. & Mench, J. A. (Eds.). (2000). *The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare*. New York: CABI Publishing.
- Montgomery, C. & Rupp, A. A. (2005). A meta-analysis for exploring the diverse causes and effects of stress in teachers. *Canadian Journal of Education/Revue Canadienne de l'Éducation*, 28(3), 458-486.
- Moore, I. T. & Jessop, T. S. (2003). Stress, reproduction, and adrenocortical modulation in amphibians and reptiles. *Hormones and Behavior*, 43(1), 39-47.
- Moos, R. H. & Holahan, C. J. (2003). Dispositional and contextual perspectives on coping: Toward an integrative framework. *Journal of Clinical Psychology*, 59(12), 1387-1403.
- Moosbrugger, H. & Oehlschlägel, J. (2011). *Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar 2 (FAIR-2)*. Bern: Huber.

- Mueller, A., Armbruster, D., Moser, D. A., Canli, T., Lesch, K. P., Brocke, B. & Kirschbaum, C. (2011). Interaction of serotonin transporter gene-linked polymorphic region and stressful life events predicts cortisol stress response. *Neuropsychopharmacology*, *36*(7), 1332-1339.
- Munafò, M. R., Clark, T. & Flint, J. (2005). Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *10*(4), 415-419.
- Munafò, M. R., Freimer, N. B., Ng, W., Ophoff, R., Veijola, J., Miettunen, J. ... & Flint, J. (2009). 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: A meta-analysis and new data. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *150*(2), 271-281.
- Naemi, B. D., Beal, D. J. & Payne, S. C. (2009). Personality predictors of extreme response style. *Journal of Personality*, *77*(1), 261-286.
- Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A. & Tanabe, H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, *5*(1), 32-38.
- Narumoto, J., Nakamura, K., Kitabayashi, Y., Shibata, K., Nakamae, T. & Fukui, K. (2008). Relationships among burnout, coping style and personality: study of Japanese professional caregivers for elderly. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*(2), 174-176.
- Nyklíček, I. & Pop, V. J. (2005). Past and familial depression predict current symptoms of professional burnout. *Journal of Affective Disorders*, *88*(1), 63-68.
- Nolen-Hoeksema, S. (2012). Emotion regulation and psychopathology: The role of gender. *Annual Review of Clinical Psychology*, *8*, 161-187.
- Norra, C., Mrazek, M., Tuchtenhagen, F., Gobbelé, R., Buchner, H., Saß, H. & Herpertz, S. C. (2003). Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(1), 23-33.
- Nugent, C. A., Nichols, T. & Tyler, F. H. (1965). Diagnosis of Cushing's syndrome: Single dose dexamethasone suppression test. *Archives of Internal Medicine*, *116*(2), 172-176.
- Oei, N. Y., Everaerd, W. T., Elzinga, B. M., van Well, S. & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, *9*(3), 133-141.
- Olver, J. S., Pinney, M., Maruff, P. & Norman, T. R. (2015). Impairments of spatial working memory and attention following acute psychosocial stress. *Stress and Health*, *31*(2), 115-123.
- Oster, H., Damerow, S., Kiessling, S., Jakubcakova, V., Abraham, D., Tian, J. ... & Eichele, G. (2006). The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metabolism*, *4*(2), 163-173.
- Outhred, T., Das, P., Felmingham, K. L., Bryant, R. A., Nathan, P. J., Malhi, G. S. & Kemp, A. H. (2015). Facilitation of emotion regulation with a single dose of escitalopram: A randomized fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(3), 451-457.
- Overmier, J. B. & Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63*(1), 28-33.
- Owens, M. J. & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*, *40*(2), 288-295.

- Pan, Y., Wang, K. S. & Aragam, N. (2011). NTM and NR3C2 polymorphisms influencing intelligence: family-based association studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 154-160.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford: University press.
- Parasuraman, R. & Jiang, Y. (2012). Individual differences in cognition, affect, and performance: Behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *Neuroimage*, 59(1), 70-82.
- Pearlin, L. I. & Schooler, C. (1978). The structure of coping. *Journal of Health and Social Behavior*, 19(1), 2-21.
- Peper, J. S., van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Pol, H. E. H. & van Honk, J. (2011). Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1101-1113.
- Peterson, U., Demerouti, E., Bergström, G., Samuelsson, M., Åsberg, M. & Nygren, Å. (2008). Burnout and physical and mental health among Swedish healthcare workers. *Journal of Advanced Nursing*, 62(1), 84-95.
- Pines, A. & Maslach, C. (1978). Characteristics of staff burnout in mental health settings. *Psychiatric Services*, 29(4), 233-237.
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S. & Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral Genetics (6th Edition)*. London: Macmillan.
- Porcelli, A. J., Cruz, D., Wenberg, K., Patterson, M. D., Biswal, B. B. & Rypma, B. (2008). The effects of acute stress on human prefrontal working memory systems. *Physiology & Behavior*, 95(3), 282-289.
- Powers, D. V., Gallagher-Thompson, D. & Kraemer, H. C. (2002). Coping and Depression in Alzheimer's Caregivers Longitudinal Evidence of Stability. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(3), P205-P211.
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn und Verhalten – Ein Grundkurs physiologischer Psychologie*. Heidelberg: Springer.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Pike, G. B. & Lupien, S. J. (2007). The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155(1), 1-10.
- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L. & Woldorff, M. G. (2008). *Principles of Cognitive Neuroscience*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates.
- Rainforth, M. V., Schneider, R. H., Nidich, S. I., Gaylord-King, C., Salerno, J. W. & Anderson, J. W. (2007). Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 9(6), 520-528.
- Ramey, E. R. & Goldstein, M. S. (1957). The adrenal cortex and the sympathetic nervous system. *Physiological Reviews*, 37(2), 155-195.
- Rakvåg, T. T., Klepstad, P., Baar, C., Kvam, T. M., Dale, O., Kaasa, S. ... & Skorpen, F. (2005). The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*, 116(1), 73-78.
- Rassin, E., Merckelbach, H. & Muris, P. (2000). Paradoxical and less paradoxical effects of thought suppression: A critical review. *Clinical Psychology Review*, 20(8), 973-995.
- Reich, J., Noyes, R., Coryell, W. & O'Gorman, T. W. (1986). The effect of state anxiety on personality measurement. *American Journal of Psychiatry*, 143(6), 760-763.

- Reul, J. M. H. M., Van den Bosch, F. R. & De Kloet, E. R. (1987). Relative occupation of type-I and type-II corticosteroid receptors in rat brain following stress and dexamethasone treatment: functional implications. *Journal of Endocrinology*, *115*(3), 459-467.
- Reuter, M., Montag, C., Altmann, S., Bendlow, F., Elger, C., Kirsch, P., ... & Felten, A. (2017). Functional characterization of an oxytocin receptor gene variant (rs2268498) previously associated with social cognition by expression analysis in vitro and in human brain biopsy. *Social Neuroscience*, *12*(5), 604-611.
- Reuter, M., Panksepp, J., Davis, K. & Montag, C. (2017). *ANPS - Affective Neuroscience Personality Scales* (Deutsche Version). Göttingen: Hogrefe.
- Robert-McComb, J. J. & Young, B. O. (2012). *The Physiology of Stress*. In K. L. Goodheart, J. R. Clopton & J. J. Robert-McComb (Eds.), *Eating Disorders in Women and Children*, Second Edition (101-124). Boca Raton: CRC Press.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J. & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(10), 2029-2040.
- Rotter, J. B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs: General and Applied*, *80*(1), 1-28.
- Rupprecht, R., Reul, J. M., van Steensel, B., Spengler, D., Söder, M., Berning, B. ... & Damm, K. (1993). Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, *247*(2), 145-154.
- Sänger, J., Bechtold, L., Schoofs, D., Blaszkewicz, M. & Wascher, E. (2014). The influence of acute stress on attention mechanisms and its electrophysiological correlates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 353.
- Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, *437*(7063), 1257-1263.
- Sapolsky, R. M. (1994). The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *746*(1), 294-304.
- Sapolsky, R. M. (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiology of Disease*, *7*(5), 540-542.
- Savitz, J. & Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(5), 699-771.
- Schardt, D. M., Erk, S., Nüsser, C., Nöthen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M. ... & Walter, H. (2010). Volition diminishes genetically mediated amygdala hyperreactivity. *Neuroimage*, *53*(3), 943-951.
- Schatzberg, A. F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F. B. ... & Murphy, G. M. (2014). HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression. *Molecular Psychiatry*, *19*(2), 220-227.
- Schaufeli, W. B., Enzmann, D. & Girault, N. (1993). *Measurement of burnout: A review*. In W. B. Schaufeli (Ed.), *Professional burnout: Recent Developments in Theory and Research* (199-215). Boca Raton: CRC Press.
- Schaufeli, W. B., Maslach, C. & Marek, T. (1993). *Historical and conceptual development of burnout*. In W. B. Schaufeli, C. Maslach & T. Marek (Eds.), *Professional burnout: Recent developments in theory and research* (1-16). Boca Raton: CRC Press.
- Schedlowski, M. & Tewes, U. (1996). *Psychoneuroimmunologie*. Heidelberg: Spektrum.

- Schneiderman, N., Ironson, G. & Siegel, S. D. (2005). Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*, 607-628.
- Schoofs, D., Preuß, D. & Wolf, O. T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(5), 643-653.
- Schwabe, L., Haddad, L. & Schachinger, H. (2008). HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 890-895.
- Schwabe, L., Schächinger, H., de Kloet, E. R. & Oitzl, M. S. (2010). Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1362-1372.
- Schwabe, L., Tegenthoff, M., Höffken, O. & Wolf, O. T. (2013). Mineralocorticoid receptor blockade prevents stress-induced modulation of multiple memory systems in the human brain. *Biological Psychiatry*, *74*(11), 801-808.
- Schwabe, L. & Wolf, O. T. (2014). Timing matters: temporal dynamics of stress effects on memory retrieval. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(3), 1041-1048.
- Seasholtz, A. (2000). Regulation of adrenocorticotrophic hormone secretion: lessons from mice deficient in corticotropin-releasing hormone. *The Journal of Clinical Investigation*, *105*(9), 1187-1188.
- Seery, M. D., Silver, R. C., Holman, E. A., Ence, W. A. & Chu, T. Q. (2008). Expressing thoughts and feelings following a collective trauma: Immediate responses to 9/11 predict negative outcomes in a national sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *76*(4), 657.
- Segerstrom, S. C. & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, *130*(4), 601-630.
- Seiffge-Krenke, I. (2004). Adaptive and maladaptive coping styles: Does intervention change anything? *European Journal of Developmental Psychology*, *1*(4), 367-382.
- Selye, H., & Collip, J. B. (1936). Fundamental factors in the interpretation of stimuli influencing endocrine glands. *Endocrinology*, *20*(5), 667-672.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *6*(2), 117-230.
- Selye, H. & Fortier, C. (1950). Adaptive reaction to stress. *Psychosomatic Medicine*, *12*(3), 149-157.
- Seubert, W. (1967). *Cortisol als Enzyminduktor mit besonderer Berücksichtigung der Gluconeogenese*. In P. Karlson (Eds.), *Wirkungsmechanismen der Hormone* (158-196). Heidelberg: Springer.
- Shafee, T. & Lowe, R. (2017). Eukaryotic and prokaryotic gene structure. *WikiJournal of Medicine*, *4*(1), 2.
- Shalev, I., Lerer, E., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Mankuta, D. ... & Kaitz, M. (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(3), 382-388.
- Shields, G. S., Sazma, M. A. & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *68*, 651-668.
- Shin, L. M., Rauch, S. L. & Pitman, R. K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1071*(1), 67-79.

- Silverman, M. N. & Sternberg, E. M. (2012). Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1261(1), 55-63.
- Simpson, E. R. & Waterman, M. R. (1988). Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. *Annual Review of Physiology*, 50(1), 427-440.
- Skinner, E. A., Edge, K., Altman, J. & Sherwood, H. (2003). Searching for the structure of coping: a review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychological Bulletin*, 129(2), 216-269.
- Skinner, E. A. & Zimmer-Gembeck, M. J. (2007). The development of coping. *Annual Reviews of Psychology*, 58, 119-144.
- Smeets, T., Giesbrecht, T., Jelicic, M. & Merckelbach, H. L. G. J. (2007). Context-dependent enhancement of declarative memory performance following acute psychosocial stress. *Biological Psychology*, 76(1), 116-123.
- Song, C., Kenis, G., van Gastel, A., Bosmans, E., Lin, A., de Jong, R. ... & Maes, M. (1999). Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Research*, 85(3), 293-303.
- Spijker, A. T. & Van Rossum, E. F. C. (2012). Glucocorticoid sensitivity in mood disorders. *Neuroendocrinology*, 95(3), 179-186.
- Steimer, T. (2002). The biology of fear-and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(3), 231-249.
- Stephens, J. C., Schneider, J. A., Tanguay, D. A., Choi, J., Acharya, T., Stanley, S. E. ... & Duan, J. (2001). Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science*, 293(5529), 489-493.
- Stoltenberg, S. F., Lehmann, M. K., Anderson, C., Nag, P. & Anagnopoulos, C. (2011). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and childhood trauma are associated with individual differences in decision making. *Frontiers in Genetics*, 2, 33.
- Stoyanov, D. S. & Cloninger, C. R. (2012). Relation of people-centered public health and person-centered healthcare management: a case study to reduce burn-out. *International Journal of Person Centered Medicine*, 2(1), 90-95.
- Swider, B. W. & Zimmerman, R. D. (2010). Born to burnout: A meta-analytic path model of personality, job burnout, and work outcomes. *Journal of Vocational Behavior*, 76(3), 487-506.
- Szabo, S., Tache, Y. & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor of nature. *Stress*, 15(5), 472-478.
- Tabor, H. K., Risch, N. J. & Myers, R. M. (2002). Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nature Reviews Genetics*, 3(5), 391-397.
- Tafet, G. E., Idoyaga-Vargas, V. P., Abulafia, D. P., Calandria, J. M., Roffman, S. S., Chiovetta, A. & Shinitzky, M. (2001). Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 1(4), 388-393.
- Tamashiro, K. L., Nguyen, M. M. & Sakai, R. R. (2005). Social stress: from rodents to primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(1), 27-40.
- Tank, A. W. & Wong, D. L. (2015). Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. *Comprehensive Physiology*, 5, 1-15.

- Tapryal, N. & Mukhopadhyay, C. K. (2015). Catecholamine Stress Hormones Regulate Cellular Iron Homeostasis by a Posttranscriptional Mechanism Mediated by Iron Regulatory Protein Implication in Energy Homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, 290(12), 7634-7646.
- Taylor, A. L., Watson, C. J. & Bradley, J. A. (2005). Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 56(1), 23-46.
- Taylor, M. K., Larson, G. E. & Lauby, M. D. H. (2014). Genetic variants in serotonin and corticosteroid systems modulate neuroendocrine and cardiovascular responses to intense stress. *Behavioural Brain Research*, 270, 1-7.
- Teichner, W. H. (1968). Interaction of behavioral and physiological stress reactions. *Psychological Review*, 75(4), 271-291.
- ter Heegde, F., De Rijk, R. H. & Vinkers, C. H. (2015). The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 92-110.
- Thomas, P. (2013). *Endocrine Gland Development and Disease*. 1. Edition. Cambridge M.A.: Academic Press.
- Tsigos, C. & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871.
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Gelernter, J., Schepker, C., Anderson, G. M. & Carpenter, L. L. (2009). Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biological Psychiatry*, 66(7), 681-685.
- Ulrich-Lai, Y. M. & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409.
- Ursin, R. (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 6(1), 55-67.
- Van den Pol, A. N. & Tsujimoto, K. L. (1985). Neurotransmitters of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus: immunocytochemical analysis of 25 neuronal antigens. *Neuroscience*, 15(4), 1049-1086.
- Van Honk, J., Tuiten, A., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., de Haan, E. & Verbaten, R. (1998). Baseline salivary cortisol levels and preconscious selective attention for threat: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 23(7), 741-747.
- Van Leeuwen, N., Bellingrath, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., DeRijk, R. H., Kudielka, B. M. & Wüst, S. (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 699-709.
- Van Leeuwen, N., Kumsta, R., Entringer, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., DeRijk, R. H. & Wüst, S. (2010). Functional mineralocorticoid receptor (MR) gene variation influences the cortisol awakening response after dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 35(3), 339-349.
- Van West, D., Van Den Eede, F., Del-Favero, J., Souery, D., Norrback, K. F., Van Duijn, C. ... & Van Broeckhoven, C. (2006). Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 620-627.
- Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I. D., Tytherleigh, M. & Plummer, S. (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 25(6), 535-549.
- Vendetti, M., Knowlton, B. J. & Holyoak, K. J. (2012). The impact of semantic distance and induced stress on analogical reasoning: A neurocomputational account. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(4), 804-812.



- Vinkers, C., Joëls, M., Kahn, R. S. & Boks, M. P. (2014). EPA-0920—Resilience and the mineralocorticoid receptor: implications for the effects of cumulative stress on depressive symptoms. *European Psychiatry*, *29*, EPW32.
- Vinkers, C. H., Joëls, M., Milaneschi, Y., Gerritsen, L., Kahn, R. S., Penninx, B. W. & Boks, M. P. (2015). Mineralocorticoid receptor haplotypes sex-dependently moderate depression susceptibility following childhood maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, *54*, 90-102.
- Vogel, S., Fernández, G., Joëls, M. & Schwabe, L. (2016). Cognitive adaptation under stress: a case for the mineralocorticoid receptor. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(3), 192-203.
- Von Holst, D. (1998). The concept of stress and its relevance for animal behavior. *Advances in the Study of Behavior*, *27*, 1-131.
- Von Känel, R. & Dimsdale, J. E. (2000). Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *European Journal of Haematology*, *65*(6), 357-369.
- Wall, J. D. & Pritchard, J. K. (2003). Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Reviews Genetics*, *4*(8), 587-597.
- Wang, Q., Bowling, N. A. & Eschleman, K. J. (2010). A meta-analytic examination of work and general locus of control. *Journal of Applied Psychology*, *95*(4), 761-768.
- Way, B. M. & Taylor, S. E. (2010). The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 487-492.
- Weber, J. L., David, D., Heil, J., Fan, Y., Zhao, C. & Marth, G. (2002). Human diallelic insertion/deletion polymorphisms. *The American Journal of Human Genetics*, *71*(4), 854-862.
- Wegner, D. M. & Zanakos, S. (1994). Chronic thought suppression. *Journal of Personality*, *62*(4), 615-640.
- Weijters, B., Geuens, M. & Schillewaert, N. (2010a). The individual consistency of acquiescence and extreme response style in self-report questionnaires. *Applied Psychological Measurement*, *34*(2), 105-121.
- Weijters, B., Geuens, M. & Schillewaert, N. (2010b). The stability of individual response styles. *Psychological Methods*, *15*(1), 96-110.
- Wendland, J. R., Martin, B. J., Kruse, M. R., Lesch, K. P. & Murphy, D. L. (2006). Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Molecular Psychiatry*, *11*(3), 224-224.
- Wetzel, E., Carstensen, C. H. & Böhnke, J. R. (2013). Consistency of extreme response style and non-extreme response style across traits. *Journal of Research in Personality*, *47*(2), 178-189.
- Wink, M. (2011). *Molekulare Biotechnologie: Konzepte, Methoden und Anwendungen*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Wirth, M. M. (2015). Hormones, stress, and cognition: the effects of glucocorticoids and oxytocin on memory. *Adaptive human behavior and physiology*, *1*(2), 177-201.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Research*, *1293*, 142-154.
- Wurtman, R. J., Pohorecky, L. & Baliga, B. S. (1972). Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and proteins in the adrenal medulla. *Pharmacological Reviews*, *24*(2), 411-426.
- Wüst, S., Van Rossum, E. F., Federenko, I. S., Koper, J. W., Kumsta, R. & Hellhammer, D. H. (2004). Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with

adrenocortical responses to psychosocial stress. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 565-573.

Yerkes, R. M. & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of Comparative Neurology*, 18(5), 459-482.

Young, S. N. & Leyton, M. (2002). The role of serotonin in human mood and social interaction: insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 857-865.

Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J. & Akil, H. (2000). Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 411-418.

Zhu, L., Mi, Y., You, X., Wu, S., Shao, H., Dai, F. ... & Feng, N. (2013). A meta-analysis of the effects of the 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region polymorphism on susceptibility to lifelong premature ejaculation. *PLoS One*, 8(1), e54994.

## 6. Anhang

Untenstehend finden sich die für die vorliegende Dissertation zugrundeliegenden Originalpublikationen in der Reihenfolge, wie sie hier beschrieben werden. Da aufgrund von Urheberrechtsbestimmungen nicht für alle Publikationen die Erlaubnis zur digitalen Veröffentlichung vorliegt, wird im Folgenden nur per Link auf die entsprechenden Originalartikel verwiesen.

1. Plieger, T., Felten, A., Diks, E., Tepel, J., Mies, M., & Reuter, M. (2017). The impact of acute stress on cognitive functioning: a matter of cognitive demands? *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(1), 69-82.  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13546805.2016.1261014>
  - 1a. Corrigendum  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13546805.2018.1482816>
2. Plieger, T., Felten, A., Splittgerber, H., Duke, É, & Reuter, M. (2018). The role of genetic variation in the glucocorticoid receptor (NR3C1) and mineralocorticoid receptor (NR3C2) in the association between cortisol response and cognition under stress. *Psychoneuroendocrinology*.  
[https://www.psychoneuroendocrinology.com/article/S0306-4530\(17\)30287-1/fulltext](https://www.psychoneuroendocrinology.com/article/S0306-4530(17)30287-1/fulltext)
  - 2b. Corrigendum  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453018304499>
3. Plieger, T., Melchers, M., Vetterlein, A., Görtz, J., Kuhn, S., Ruppel, M., & Reuter, M. (2017). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and coping strategies influence successful emotion regulation in an acute stress situation: Physiological evidence. *International Journal of Psychophysiology*, 114, 31-37.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167876017301010>
4. Plieger, T., Montag, C., Felten, A., & Reuter, M. (2014). The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and personality: response style as a new endophenotype for anxiety. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(6), 851-858.  
<https://academic.oup.com/ijnp/article/17/6/851/691789>
5. Plieger, T., Melchers, M., Montag, C., Meermann, R., & Reuter, M. (2015). Life stress as potential risk factor for depression and burnout. *Burnout Research*, 2(1), 19-24.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213058614200088>
6. Melchers, M. C., Plieger, T., Meermann, R., & Reuter, M. (2015). Differentiating burnout from depression: personality matters!. *Frontiers in psychiatry*, 6.  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2015.00113/full>

