

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Gaebel

**Reaktivität auf psychosozialen Stress bei
teilremittierten depressiven Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Philipp Messinger

2014

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Joachim Cordes

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Huckenbeck

meinen Eltern

Zusammenfassung

Einleitung: In der physiologischen Stressreaktion nimmt das Hormon Cortisol, vermittelt über die HPA-Achse, eine zentrale Position ein. Einige Studien fanden, als Reaktion auf akuten psychosozialen Stress, eine abgeschwächte Cortisolantwort. Andere Studien hingegen zeigen vergleichbare oder keine Unterschiede in der Cortisolantwort zwischen Gesunden und remittierten Patienten. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems in Stresssituationen wird durch die Bereitstellung des Katecholamins Noradrenalin induziert. Die aktuelle Studienlage weist auch auf eine Beteiligung des Dopamins in der Stressreaktion hin. Ziel der vorliegenden Studie war es, die akute Stressreaktivität von teilremittierten Depressiven und Gesunden hinsichtlich neuroendokrino-logischer Parameter (Cortisol, Noradrenalin und Dopamin) und der subjektiven Stresswahrnehmung unter Verwendung von psychometrischen Messverfahren (Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress, TICS; Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit, MESA; VAS, Visuellen Analogskalen; SEBV, Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten) zu untersuchen.

Methode: Die Experimentalgruppe (EG) bestand aus einer Gruppe von zuletzt vor sechs Monaten stationär vorbehandelten teilremittierten depressiven Patienten (EG: $n = 19$), gemäß ICD-10: F33.4, F33.0, die frei von weiteren psychiatrischen Komorbiditäten waren. Die diagnostische Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung der EG erfolgte durch eine ausführliche ärztliche Exploration und unter Verwendung des Beck-Depressions-Inventars (BDI). Im BDI zeigte sich für die EG eine leichtgradige Ausprägung der Depression. Die Kontrollgruppe (KG, $n = 19$) bestand aus psychisch gesunden Teilnehmern, die nach Alter und Geschlecht mit der EG parallelisiert wurde. Im Rahmen des Trier Social Stress Test (TSST) wurde Cortisol im Speichel sowie Dopamin und Noradrenalin im Plasma beginnend ab 14 Uhr zu 7 Messzeitpunkten über 75 Minuten untersucht. Die retrospektive Stresswahrnehmung des letzten Jahres wurde unter Verwendung des Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS) überprüft. Zur Messung belastungsspezifischer Stressanfälligkeit wurde das MESA verwendet. Die unmittelbare subjektive Stresswahrnehmung erfolgte mittels VAS. Zur Erfassung der aktuellen Stresswahrnehmung wurde die SEBV verwendet.

Ergebnisse: In der Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte für den Parameter Cortisol als Reaktion auf den TSST ein signifikanter Zeiteffekt beobachtet werden. Der maximale Anstieg gegenüber dem Basiswert war für Cortisol in der EG und in der KG signifikant und für das Noradrenalin in der EG hochsignifikant. Für Dopamin zeigte sich in der Varianzanalyse ein signifikanter Gruppeneffekt allerdings ohne einen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die Messergebnisse im zeitlichen Verlauf. Die psychometrische Auswertung ergab im TICS in zwei von sechs Subskalen für die EG in den Subskalen „Sorgen“ und „belastende Erinnerungen“ signifikant höhere Ergebnisse gegenüber der KG. Im MESA zeigte sich in einer von sechs Subskalen für die EG im Gruppenvergleich mit der KG ein signifikanter Mittelwertunterschied für die Subskala „Toleranz gegenüber sozialen Konflikten“. Die remittierten Depressiven bewerteten die Situation als weniger stressig und weniger bedrohlich als die Probanden der Kontrollgruppe (VAS). Für die SEBV zeigte sich kein Gruppenunterschied.

Diskussion: Die Cortisolresponse der Teilremittierten auf den TSST unterschied sich nicht von den Gesunden. Eine Dopaminresponse auf den TSST ließ sich nicht feststellen. Der hochsignifikante maximale Noradrenalinanstieg der Teilremittierten auf den TSST war für das Patientenkollektiv der Teilremittierten der einzige gefundene biologische Unterschied in Bezug auf die akute Stressreaktivität der Gesunden. Das Stresserleben (MESA) von teilremittierten Depressiven erwies sich nicht als stressanfälliger im Vergleich zu den Gesunden. Teilremittierte waren nicht eindeutig durch mehr relevante Stressoren und mehr chronischen Stress (TICS) belastet als Gesunde. Im Gegenteil, die teilremittierten Patienten bewerteten die vorangegangene Situation als weniger stressig und weniger bedrohlich (VAS) und zeigten auch keine Hinweise für defizitäres Bewältigungsverhalten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Weitere Untersuchungen zur neuroendokrinen Stresseraktivität und subjektiven Stresswahrnehmung, z.B. mit strengeren Einschlusskriterien (Verwendung des HAMD, $BDI < 7$, größeren Stichproben und Geschlechtertrennung) sind notwendig um zukünftig stichhaltigere Untersuchungsergebnisse erzielen zu können.

INHALT

1 Theoretischer und empirischer Hintergrund	1
1.1 STRESS	2
1.1.1 STRESSOREN	2
1.1.2 PHYSIOLOGIE DES STRESSES	3
1.1.3 STRESSTHEORIEN	8
1.1.4 FOLGEN VON CHRONISCHEM STRESS.....	13
1.1.5 PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN DES STRESSES.....	14
1.2 DEPRESSION	15
1.2.1 KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE.....	15
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE	17
1.2.3 ÄTIOLOGIEMODELLE.....	19
1.3 STRESS UND DEPRESSION.....	26
1.3.1 VERÄNDERTE NEUROPHYSIOLOGISCHE STRESSPARAMETER	27
1.3.2 ZUSAMMENHÄNGE VON STRESS UND DEPRESSION AUF DER PSYCHOLOGISCHEN EBENE	33
1.3.3 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	38
2 Material und Methoden.....	41
2.1 STICHPROBE	41
2.1.1 STICHPROBENGEWINNUNG.....	41
2.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	41
2.1.3 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE	43
2.2 DURCHFÜHRUNG	46
2.2.1 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG	46
2.2.2 DER TRIER SOCIAL STRESS TEST (TSST)	47
2.3 ANALYSE DER NEUROENDOLOKRINOLOGISCHEN PARAMETER.....	49
2.3.1 ANALYSE DES CORTISOLS	49
2.3.2 QUALIFIZIERUNG DER KATECHOLAMINE NORADRENALIN UND DOPAMIN IN SERUMPROBEN MITTELS HPLC.....	49
2.4 PSYCHOMETRISCHE DATENERHEBUNG	51

2.4.1	BECK DEPRESSION INVENTAR (BDI).....	51
2.4.2	MEHRDIMENSIONALER BEFINDLICHKEITSBOGEN (MDBF)	51
2.4.3	MESSINSTRUMENT ZUR ERFASSUNG VON STRESSANFÄLLIGKEIT (MESA).....	52
2.4.4	PRIMARY APPRAISAL SECONDARY APPRAISAL SCALE (PASA)	52
2.4.5	VISUELLE ANALOGSKALEN (VAS)	52
2.4.6	SKALA ZUR ERFASSUNG VON BEWÄLTIGUNGSVERHALTEN (SEBV)	53
2.4.7	TRIERER INVENTAR ZUR ERFASSUNG VON CHRONISCHEM STRESS (TICS)	53
2.5	STATISTISCHE ANALYSE	54
2.6	ETHIKVOTUM	54
3	Ergebnisse	56
3.1.	ERGEBNISSE FÜR NEUROENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER	56
3.1.1	CORTISOL	56
3.1.2	DOPAMIN	57
3.1.3	NORADRENALIN	58
3.2	ERGEBNISSE FÜR PSYCHOMETRISCHE DATEN	59
3.2.1	MEHRDIMENSIONALER BEFINDLICHKEITSBOGEN (MDBF)	59
3.2.2	MESSINSTRUMENT ZUR ERFASSUNG VON STRESSANFÄLLIGKEIT (MESA).....	60
3.2.3	PRIMARY APPRAISAL SECONDARY APPRAISAL SCALE (PASA)	62
3.2.4	VISUELLE ANALOGSKALEN (VAS)	62
3.2.5	SKALA ZUR ERFASSUNG VON BEWÄLTIGUNGSVERHALTEN (SEBV)	64
3.2.6	INVENTAR ZUR ERFASSUNG VON CHRONISCHEM STRESS (TICS).....	65
3.3	LEISTUNGEN IN DER TSST-RECHENAUFGABE.....	67
3.4	KORRELATIONSANALYSEN: ZUSAMMENHÄNGE MIT DER DEPRESSIVITÄT	68
3.4.1	DEPRESSIVITÄT UND NEUROENDOKRINOLOGIE	68
3.4.2	DEPRESSIVITÄT UND WEITERE PSYCHOLOGISCHE KONSTRUKTE	69
3.5	KORRELATIONEN DER NEUROENDOKRINOLOGISCHEN PARAMETER.....	72
3.6	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN NEUROENDOKRINOLOGISCHEN UND PSYCHOLOGISCHEN ASPEKTEN	73
3.6.1	CORTISOL UND PSYCHOMETRIE	73
3.6.2	DOPAMIN UND PSYCHOMETRIE	76
3.6.3	NORADRENALIN UND PSYCHOMETRIE	76

4 Diskussion.....	79
4.1 DISKUSSION DER NEUROENDOKRINOLOGISCHEN ERGEBNISSE	79
4.1.1 DISKUSSION DER PSYCHOMETRISCHEN ERGEBNISSE	88
4.1.2 DISKUSSION DER KORRELATIONSANALYSEN	91
4.2 METHODISCHE STÄRKEN UND BEGRENZUNGEN	94
4.3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	97
Literaturverzeichnis	100
Anhang.....	128
Abbildungsverzeichnis	131
Tabellenverzeichnis	132

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Al₂O₃	Aluminiumoxid
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropin
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BDI	Beck Depressions Inventar
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRH	<i>Corticotropin-releasing Hormone</i>
d.h.	das heißt
DHBA	Dihydroxybenzoesäure
dl	Deziliter
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Revision
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
g	Erdbeschleunigung, Einheit der relativen Zentrifugalbeschleunigung
GAS	<i>General Adaptation Syndrome</i> (Allgemeine Adaptationssyndrom)
GSH	Glutathion
°C	Grad Celsius
HAMD	<i>Hamilton Depressions Rating Scale</i> (Hamilton-Skala)
HCL	Chlorwasserstoff
GR	Glucokortikoidrezeptoren
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HVA	Homovanillinmandelsäure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und ver- wandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

LC-NE	
System	Locus Coeruleus-Noradrenalin System
M	molar
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MESA	Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol
Min	Minute
ml	Milliliter
mM	millimolar
mm	Millimeter
MPL	Mikroplatten Luminometer
MR	Mineralokortikoidrezeptor
mV	Millivolt
ng	Nanogramm
ODS	Octadecylsilan
PASA	Primary Appraisal Secondary Appraisal Scale
PVN	Nucleus paraventricularis
S.	Seite
SD	Standardabweichungen
SEBV	Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
T	Zeit
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
TSST	Trier Social Stress Test
u.a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer

1 THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND

In der Literatur finden sich viele Hinweise für den engen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Depression und dem Vorliegen langanhaltender Belastungsfaktoren. Es gilt als bewiesen, dass persistierende Stressoren eine ursächliche Bedingung für die Ausbildung von Depressionen darstellen (Rahe et al. 1967; Kendler et al. 1999; Ehler et al. 2001). Auch die Reaktion auf Stressoren scheint während einer depressiven Episode verändert. Bei der Betrachtung, wie die Erkrankung Depression und Stress zusammenhängen, ergeben sich folgende Fragestellungen: 1. Handelt es sich bei den von der Norm abweichenden Stressparametern um überdauernde Faktoren (*Trait*-Faktoren), die in der Person selbst begründet sind und somit potentiell eine depressive Erkrankung begünstigen? 2. Handelt es sich um ein vorübergehendes Phänomen (*State*-Faktor), welches eher als Symptom der Depression zu beurteilen wäre? Die Antworten auf diese Fragen sind nicht nur von hohem wissenschaftlichem Interesse, es lassen sich dadurch auch unmittelbare Implikationen für den Umgang mit depressiven Erkrankungen in der Praxis ableiten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die neuroendokrinologischen Reaktionen auf einen sozialen Stressor, die Stresswahrnehmung, die Stressanfälligkeit sowie das Bewältigungsverhalten bei teilremittierten depressiven Patientinnen und Patienten (Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden auf eine geschlechtsspezifische Unterscheidung verzichtet. Sämtliche Patientenbezeichnungen gelten für beide Geschlechter, mit Ausnahme bei expliziten Hinweisen.) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollstichprobe untersucht.

Im ersten Kapitel werden zunächst das abstrakte Phänomen „Stress“ definiert und verschiedene Stressmodelle beschrieben. Im Weiteren werden die Symptomatik, die Ätiopathogenese und die Epidemiologie der depressiven Erkrankungen dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse bekannter Untersuchungen zu Zusammenhängen zwischen Stress und depressiven Erkrankungen ausgeführt, bevor die Fragestellungen und Hypothesen dieser Untersuchung abgeleitet werden.

1.1 STRESS

Vor knapp 40 Jahren stellte der österreichisch-kanadische Mediziner Hans Selye, ein Pionier der Stressforschung, folgende Behauptung auf, die die Komplexität des Stresskonstrukts beschreibt: "*Everybody knows what stress is and nobody knows what it is.*" („Jeder weiß, was Stress ist, aber niemand weiß, was es ist.“ Übersetzung des Autors; Selye, 1973, S. 692). Stress beschreibt im Allgemeinen einen Zustand der Anspannung der sowohl psychische als auch physische Veränderungen oder Reaktionen auf eine Beanspruchung beinhaltet und die sofortige Anpassung des Handelns bewirkt (Pierre et al., 2005). Auch unkontrollierbare und unvorhersehbare Bedingungen werden hiermit in Zusammenhang gebracht (Koolhaas et al., 2011). Stress umfasst spezifische und unspezifische Reaktionen im Organismus. Neben der unspezifischen Verwendung des Stressbegriffs im Alltag existieren eine Fülle unterschiedlicher Theorien, die Stress beschreiben. Eine übergreifende Definition für ein einheitlich definiertes Konstrukt ist aufgrund der Vielfalt der Betrachtungswinkel und Interpretationsmöglichkeiten nach Beschreibung und Erklärungen nahezu unmöglich.

1.1.1 STRESSOREN

Noch immer wird Stress häufig vereinfachend als Synonym für den Begriff Stressor verwendet. Stressoren induzieren als Stimuli in Form von Reizen eine Reaktion, den eigentlichen Stress. Stressoren können unterschiedliche Qualitäten haben und psychologischer, physiologischer oder physikalischer Natur sein. Stressoren können zum Beispiel als physische und psychische Gewalterfahrungen, psychologische und psychosoziale Belastungen im Rahmen von stressvollen Lebenssituationen wie Scheidung, Umzug, medizinische Behandlungen, als Folge des Todes des eigenen Kindes oder als Reaktion auf Kindstrennung in der Familie und unter familiären Turbulenzen (Ewans & English, 2002), sowie Mobbing am Arbeitsplatz (Zapf & Kuhl, 1999), Einfluss nehmen.

In klinischen Untersuchungen werden physikalische Stressoren als übliche Methoden zur Erzeugung von Stress verwendet. Beispiele für physikalische Stressoren sind körperliche Belastungen wie Kälte, Hitze oder Schmerzen (Tierversuch), Immobilisation (Mason, 1968) und psychosoziale oder emotionale Stressoren, beispielsweise in Form von fordernden kognitiven Aufgaben. Ein häufig genutzter Stressor zur Induktion von sozialem Stress stellt der Trier Social Stress Test (TSST) dar (Kirschbaum et al., 1993), der auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Unter Laborbedingungen zeigt insbesondere die subjektive Gefährdung des Selbstwertes eine Aktivierung der Stressantwort (Dickerson & Kemeny, 2004; Kudielka et al., 2009).

1.1.2 PHYSIOLOGIE DES STRESSES

Die physiologischen Reaktionen auf einen Stressor werden durch das autonome Nervensystem (ANS) gesteuert. Die Subsysteme des autonomen Nervensystems Sympathikus und Parasympathikus, sind an einem kompensatorischen Regelmechanismus beteiligt (Gekle et al., 2010). Im Folgenden werden Sympathikus und Parasympathikus, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und das dopaminerge System näher beschrieben.

Sympathikus und Parasympathikus

Das sympathische Nervensystem ist ein ergotropes System, welches eine katabole Stoffwechsellage hervorruft. Evolutionsbiologisch betrachtet handelt es sich dabei um eine für den Menschen lebensnotwendige Reaktion mit dem Ziel, den Körper bei Bedrohung optimal auf eine Flucht oder eine Kampfaufnahme vorzubereiten (vgl. 1.1.3). Bei Erregung des Sympathikus resultiert eine Freisetzung der Katecholamine Noradrenalin (*Locus coeruleus*) und Adrenalin (Nebennierenmark) und des Stresshormons Cortisol. Der Locus coeruleus und andere in der Medulla oblongata und im Pons lokalisierte noradrenerge Zellverbände werden als „*locus coeruleus-norepinephrine*“ (LC-NE System) (Aston-Jones & Cohen, 2005) bezeichnet. Hier werden drei Viertel des im Gehirn produzierten Noradrenalins sezerniert (Kaluza, 2011).

Global gesehen stellt das LC-NE System eine Art „Alarmsystem“ dar, das je nach Anforderung neurovegetative Funktionen wie z.B. Essen und Schlafen vermindern und autonome sowie neuroendokrinologische Reaktionen steigern kann (Chrousos, 1998). Das noradrenerge System hält die sympathische Aktivierung aufrecht und bewirkt zusätzlich, dass Nervenzellen im Bereich des präfrontalen Kortex, im limbischen System und insbesondere in der Amygdala stimuliert werden. Es entsteht so ein übergreifendes Erregungsmuster zwischen den entsprechenden Kortexarealen, dem limbischen und dem LC-NE System. Kommt es zu einer Bewältigung der bedrohlichen Situation, erlischt die Stressreaktion wieder und das Noradrenalin wird abgebaut, was zu einer Aktivitätsabnahme des Sympathikus führt (Kaluza, 2011). Wird die bedrohliche Situation aufrecht erhalten, so kommt es innerhalb von Sekundenbruchteilen zu der Aktivierung peripherer Organe und Gefäße. Daraus resultieren eine Dilatation der Bronchien mit Beschleunigung der Atemfrequenz, Tachykardie und Verengung der Blutgefäße mit Blutdruckanstieg, Mydriasis, Hyperhidrosis, Reduktion der Verdauung und Hemmung des Speichelflusses, sowie Aufrichtung der Haare. In der Leber wird Glukose für die Versorgung der Muskulatur mobilisiert, um für einen erforderlichen Energieverbrauch vorbereitet zu sein. Endorphine werden ausgeschüttet um die Schmerzsensitivität zu senken (Zervos-Kopp, 2013; Litzcke & Schuh, 2013).

Der „Gegenspieler“ des Sympathikus ist der Parasympathikus, der in Ruhephasen unter anderem für die Wiederherstellung einer normalen Herzfrequenz nach dem Ende einer körperlichen Belastung wirksam wird („*rest and digest*“-Reaktion). Er wird wegen seiner dämpfenden Eigenschaften als inhibierend oder trophotrop bezeichnet. Die Neurotransmission erfolgt über den Neurotransmitter Acetylcholin. Ständig wechselnde äußere Bedingungen beeinflussen die Homöostase des Organismus (Gekle et al., 2010).

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Analog zu einer Aktivierung des Sympathikus innerhalb von Sekunden mit der Folge einer kurzfristigen Leistungssteigerung bei Stress, wird auch die HPA-Achse in-

nerhalb von Minuten aktiviert (Birbaumer & Schmidt, 1999). Nach ungefähr 25 Minuten führt diese Aktivierung dann zu der Präsenz des Hormons Cortisol im Blutkreislauf (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Die Hypophyse besteht aus den Anteilen Neuro- und Adenohypophyse und ist mit dem Hypothalamus verbunden. Dabei wird eine Achse aus den Neuropeptiden *Corticotropin-Releasing* Hormon (CRH) und Vasopressin des Nucleus paraventricularis (PVN) im Hypothalamus und dem Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) der Adenohypophyse, sowie dem in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produzierten Steroidhormons Cortisol hergestellt. Über serotonerge Neuronen und über den Neurotransmitter Noradrenalin wird die Corticotropin-Releasing-Hormon-Ausschüttung induziert. Das CRH beeinflusst hauptsächlich Stimmung und Emotionen in negativer Ausrichtung (Wagner & Born, 2010). Es kontrolliert die Aktivität der HPA-Achse maßgeblich und spielt als zentrales Hormon für die Adaptation der Stressreaktion eine entscheidende Rolle (Claes, 2004). Belastende Situationen bewirken eine vermehrte Abgabe von CRH und Vasopressin, welche synergistisch auf die Hypophyse einwirken. Über das Portalgefäßsystem werden die Neuropeptide zu den basophilen Zellen der Adenohypophyse weitergeleitet, wo die Sekretion von ACTH stimuliert wird. Die neuropsychologische Funktion des ACTH umfasst insbesondere die Erweiterung des Aufmerksamkeitsfokus (Wagner & Born, 2010). In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde bindet das ACTH vermittelt über das cyclische Adenosinmonophosphat spezifisch am Corticotropinrezeptor und stimuliert so die Biosynthese und Sekretion von Cortisol. Die physiologische Ausschüttung des Cortisols, dem Endprodukt der HPA-Achse, lässt sich innerhalb von Minuten humoral nachweisen (Condren et al., 2001; Kudielka et al., 2004; Rao et al., 2008; Kunugi et al., 2010).

Die Autoregulation des HPA-Systems erfolgt durch mehrere negative Rückkopplungsmechanismen. So werden die Stressanpassung und die Stressantwort über den Serumcortisolspiegel kontrolliert. Cortisol entfaltet seine Wirkung wie alle Steroidhormone im Zellkern je nach genetischer Determination über Genaktivierung und Genhemmung. Es wirkt an nahezu jedem Organ im Körper und beeinflusst zentral-

nervöse Strukturen, sowie komplexe mentale Vorgänge wie zum Beispiel Gedächtnisbildung und fungiert als Modulator für Stimmung und Emotionen (Wagner & Born, 2010).

Die Steuerung der humoralen und zellulären Infektabwehr wird ebenso durch Cortisol reguliert. Im Rahmen der Stress-Adaptation verursacht Cortisol die Inhibition von Wachstumsprozessen. Es wirkt antiinflammatorisch und schmerzlindernd und ist das potenteste endogen produzierte Immunsuppressivum (Kirchbaum & Heinrichs, 2011; Pariante & Miller, 2001). Neben dem wichtigen Einfluss auf das Immunsystem reguliert Cortisol auch den Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel (Oberdisse et al., 2001). Die Konzentration von Cortisol im Plasma und Speichel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (Wilhelm et al., 2007). In verschiedenen Studien ließ sich ein Cortisolspiegel-Anstieg um 50 bis 100 % am Morgen 15 – 30 Minuten nach dem Erwachen aus dem Schlaf messen (Fries et al., 2009). Im Verlauf des Tages kommt es zu einem kontinuierlichen Absinken der Cortisolkonzentration im Blutplasma und Speichel bis am Abend ein Minimum erreicht wird. Während der Nacht steigt der Cortisolspiegel erneut an. Innerhalb von 24 Stunden werden zwischen 20 und 45 mg Cortisol synthetisiert. Die durchschnittlichen Blutkonzentrationen des Cortisol liegen bei 5-25 µg/100 ml (Oberdisse et al., 2001). Eine Untersuchung zeigt, dass es in Zeiten von chronischen Belastungssituationen und gesteigerter Stressempfindlichkeit zu einer Veränderung der zirkadianen Rhythmik kommen kann (Schmidt-Reinwald et al., 1999), sodass sich hier ein komplexes Wechselspiel verschiedener Faktoren vermuten lässt.

Es existieren zwei Kortikosteroidrezeptoren, nämlich Mineral- (MR) und Glucokortikoidrezeptoren (GR). Ihnen fallen neben der Rückkopplung der HPA-Achse über Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde durch zirkulierende Kortikosteroide eine besondere Rolle zu (Holsboer, 2000). MR besitzen gegenüber den GR eine wesentlich höhere Affinität zur Bindung von Kortikosteroiden. Während sich MR vornehmlich im Hippocampus befinden, kommen GR in beinahe jeder Hirnregion vor. Es wird vermutet, dass in stressfreien Momenten unter basaler HPA-Aktivität

MR die Wirkung der Glukokortikoide vermitteln. Bei einem Anstieg der Glukokortikoidspiegel unter Stress kontrollieren hingegen GR die hormonelle Stressantwort (De Kloet et al., 1998; Heuser, 1998; Pariante & Miller, 2001).

Dopaminerges System

Die drei wichtigsten dopaminergen Bahnen im ZNS entspringen dem Mittelhirn (Thiel & Fink, 2006). Diese Projektionen werden als nigrostriatales, mesolimbisches und mesokortikales System zusammengefasst (Mehler-Wex, 2008). Die Regulierung der Motivation und des Belohnungslernens bei der Verstärkung von grundlegenden Verhaltensweisen wie Trinken, Essen und sexueller Aktivität basiert neuro-psychologisch auf einer dopaminergen Modulation (Heinz, 1999). Eine Beteiligung für kognitive Leistungen bei Exekutivfunktionen, der Entwicklung von Substanzabhängigkeit, und bei mnestischen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses wird angenommen (Verheul et al., 1999; Comings & Blum, 2000; Bowirrat & Oscar-Berman, 2005). Darüber hinaus erfüllt das dopaminerge System Funktionen bei motorischen Leistungen (Thiel & Fink, 2006). Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch das dopaminerge System eine Rolle bei der physiologischen Stressreaktion spielt. Eine besonders starke Aktivität unter Stress findet sich im mesokortikalen dopaminergen System. Als Antwort auf einen psychologischen Stressor, der z.B. in Form einer arithmetischen Aufgabe dargeboten wird, führt bei gesunden Probanden und Patienten zu einer Freisetzung von Dopamin im ventralen Striatum (Pruessner et al., 2004). Akuter Stress steigert besonders sensitiv die Dopaminausschüttung (Lataster et al., 2011) im medialen präfrontalen Kortex verglichen mit anderen Hirnregionen wie dem nigrostriatalen und mesolimbischen System (Pritzel et al., 2003). Eine Studie von Inglis und Moghaddam (1999) demonstrierte am Tiermodell bei Nagern eine signifikante Freisetzung extrazellulären Dopamins im basolateralen Kernkomplex der Amygdala als Reaktion auf einen Stressor. Wand und Kollegen (2007) untersuchten die Beziehung zwischen Stress, Cortisol und Dopamin auf mesolimbisch induzierte Reaktionen durch die Wirkung von Psychostimulanzien und fanden eine positive Korrelation zwischen diesen Parametern. Während chronischer Stress eine Erhöhung

der Aktivität biosynthetischer Enzyme, mit der Folge der Umsatzsteigerung der Katecholamine bewirkt (Pritzel et al., 2003), führt er bei Dopamin zu einer reduzierten Freisetzung (Holsboer, 1999). So beeinflussen Stressoren direkt einige grundlegende Verhaltensweisen, die durch das dopaminerge System vermittelt werden.

1.1.3 STRESSTHEORIEN

Es gibt unterschiedliche theoretische Ansätze zur Erklärung von Stress. Einige dieser Theorien betrachten stimulusorientierte Gegebenheiten, wie zum Beispiel stressreiche Lebensveränderungen. Andere wiederum befassen sich ausschließlich mit messbaren körperlichen Stressreaktionsmustern. Die Bestimmung hormoneller Parameter ist aus neuropsychologischer sowie neurobiologischer Sicht integraler Bestandteil der Stressforschung.

„Fight-or-flight“-Theorie (Cannon)

Der Physiologe Walter Cannon (1935) beschrieb als einer der ersten Wissenschaftler, die sich mit Stress beschäftigten, eine Art Notfallreaktion. In seiner „fight-or-flight“-Theorie wurde eine Stressreaktion über das vegetative Nervensystem eingeleitet. Ziel ist es adäquat auf einen äußerlichen Stressor zu reagieren, das heißt die Adaptationsfähigkeit des Körpers auf hormoneller und psychophysischer Ebene zu sichern. Dabei führt die sympathische Aktivierung des Nervensystems zu einer Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Im Falle einer Notfallsituation erfolgt als Reaktion eine Bewertung darüber, ob die Flucht angetreten wird oder ob gekämpft werden soll.

Allgemeines Adaptationssyndrom (Selye)

Das von Hans Selye 1936 beschriebene Allgemeine Adaptationssyndrom (*general adaptation syndrome*, GAS), oder kurz Stress-Syndrom genannt (Selye & Fortier, 1950), beschreibt die Anpassung des Organismus an eine Stresssituation und wurde in Tierversuchen demonstriert. Es konnte gezeigt werden, dass sich sehr starke fortdauernde psychische Stressoren in Gefahrensituationen in ein dreiphasiges Reaktionssche-

ma gliedern lassen: 1. die Alarmphase, 2. die Widerstandsphase, 3. die Erschöpfungsphase (siehe Abbildung 1).

Alarmphase (*alarm reactions stage*): Die Alarmreaktion führt zur Wahrnehmung der besonderen Belastung, gefolgt von einer Überaktivierung des Organismus. Ziel ist die Mobilisierung von Energiereserven. Vermittelt wird die Aktivierung der Alarmreaktion unter anderem durch einen vermehrten Blutzufluss zu den Muskeln, zum Herzen und zum ZNS, außerdem durch eine Aktivitätssteigerung im Nierenmark, die wiederum eine gesteigerte Adrenalinausschüttung zur Folge hat. Es kommt ferner zu einem verbesserten Sauerstofftransport im Blut, sowie zu einer optimierten Ventilation der Lungen. Darüber hinaus können im Elektroenzephalogramm (EEG) Desynchronisationen nachgewiesen werden. Dabei kommt es zu einer α -Blockade und es treten schnelle β -Wellen auf. Für diese EEG-Desynchronisationen ist das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) verantwortlich.

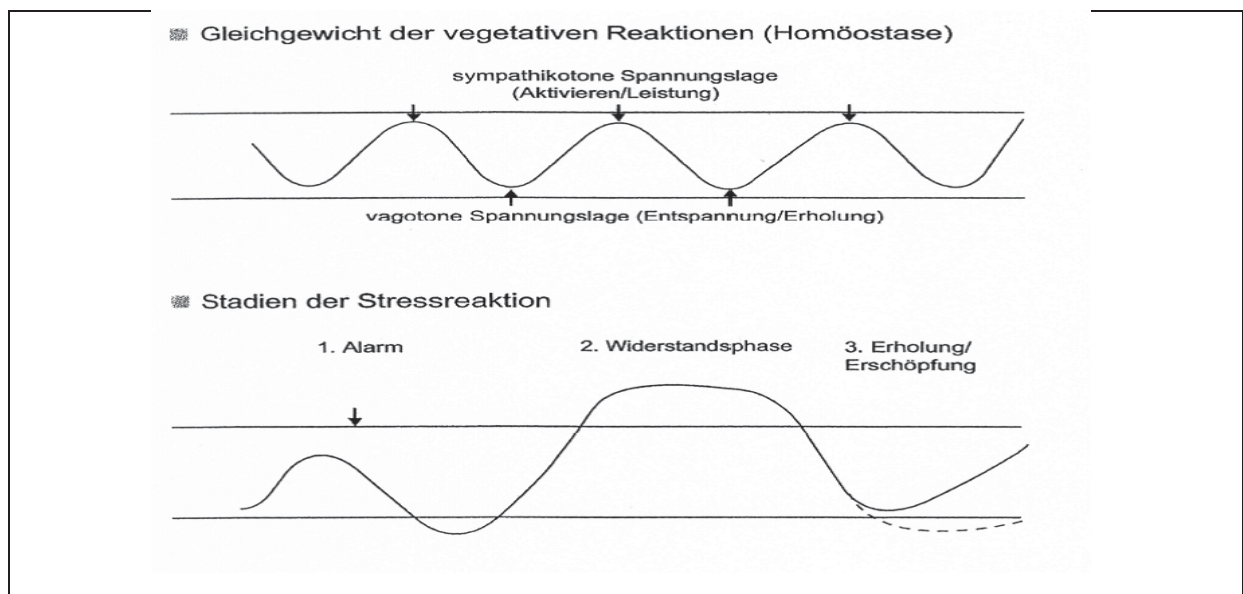


Abb. 1: Gleichgewicht der vegetativen Reaktionen und Stadien der Stressreaktion gemäß GAS im Vergleich (aus Drexler, 2006)

Widerstandsphase (*stage of resistance*): Während die Alarmreaktion zu einer Aktivierung des Organismus führt, wird in der Widerstandsphase versucht eine homöostatische Balance beizubehalten. In Zeiten erhöhten Energieverbrauchs wird Cortisol aus der Nebennierenrinde sezerniert. Dies führt dazu, dass vermehrt benötigte Kohlenhydrate und Fette für den Energiebedarf zu Verfügung gestellt werden. Zur Be-

reitstellung von Energie wird der Körper auf eine katabole Stoffwechsellage eingestellt. Er bedient sich der Glyko- und Lipolyse und verarbeitet die Reserven aus der Muskulatur und aus der Leber sowie den Fettdepots. Bei ausreichend langer Dauer der Stresssituation kommt es zur gegenregulatorischen Wirkung des Parasympathikus (vgl. 1.1.2). Die Sympathikusdominanz wird bei gleich hoher hormoneller Exposition gehemmt, was zu einer Abschwächung der Alarmphase führt. Die kardiovaskulären Folgen in Bezug auf Blutdruck und Herzfrequenz erweisen sich als wenig beeinträchtigt und unverändert erhöht. Ebenso wenig wird die verbesserte Blutversorgung der Muskulatur reduziert. Zentralnervös lassen sich unter der persistierenden Belastung Einbußen der Gedächtnisleistung erkennen. Die Immunabwehr wird wegen der immunsuppressiven Wirkungsweisen des Cortisols minimiert. Gegenüber zusätzlicher neuer Stressoren ist eine Resistenz zu beobachten. Das Maximum der Mobilisierung der Adaptationskraft während der Stressabwehr wird in der Widerstandsphase erreicht. Kommt es in Folge zu einer deutlichen Überlastung der Anforderungskapazität des Organismus, kann dies theoretisch tödlich enden. Hält die Anpassungsfähigkeit des Organismus der Stresssituation zwar stand ohne sie aber suffizient zu bekämpfen, so tritt die Erschöpfungsphase ein.

Erschöpfungsphase (*stage of exhaustion*): Die Erschöpfungsphase führt dazu, dass unter fortwährender Belastung die Anpassungsfähigkeit verloren geht. Der Rückkopplungsmechanismus, der zu einer Hemmung des ACTH durch die Sezernierung des Cortisols führen soll, arbeitet nicht mehr korrekt. Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und das Hormon Cortisol werden ständig ausgeschüttet, eine Regenerationsphase bleibt aus. Es kommt zum Energiemangel, der Organismus ist mit der Stressbewältigung überlastet. Je nach Ausprägung und Dauer kann die Überlastung in der Erschöpfungsphase zu Langzeitschäden führen. So kann es zu unterschiedlichsten Schädigungen z.B. durch Ulcusbildung im Magen-Darm-Trakt oder zu Vergrößerungen der Nebennieren kommen.

Kritik am Unspezifitätskonzept (Mason)

Mason (1968) kritisierte an der Stresstheorie Selyes, dass jeder Stimulus gleichgerichtet eine Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenachse bewirkt und eine unspezifische physiologische Reaktion des Organismus auf einen potentiellen Stressor darstellt. Er widersprach dieser Hypothese, da er die erhobenen Ergebnisse der vorangegangenen Stressforschung nicht verifizieren konnte. Die experimentelle Trennung eines physiologischen von einem psychologischen Stressor beschrieb er 1971 als methodisches Problem. Er konnte demonstrieren, dass emotionaler Stress bei Tieren durch Immobilisation allein für die Ausschüttung von Cortisol verantwortlich ist. Bereits weniger aversive Bedingungen des alltäglichen Lebens können in Form von psychischen Stimuli zu einer Aktivierung der HPA-Achse führen. Er schlussfolgerte, dass insbesondere die emotionale Bewertung einer potentiellen Gefahr eine Stressreaktion auslösen könnte. Emotionaler Stress induziert eine spezifische adrenocorticale Stressreaktion als Folge einer physiologischen Aktivierung des Organismus. Geprägt wird ein Stressor nach Mason (1968) von Mehrdeutigkeit, Neuheit, Unkontrollierbarkeit und der Antizipation von negativen Konsequenzen.

Transaktionales Erklärungsmodell (Lazarus & Folkman)

Ein kognitives Erklärungsmodell nach der transaktionalen Definition von Stressprozessen liefern Lazarus und Folkman (1984). Demnach stellt Stress eine individuell wahrgenommene Dysbalance zwischen den äußeren Anforderungen und den vorhandenen Ressourcen dar. Psychologischer Stress besteht also aus einem Wechselspiel zwischen Umwelt und Individuum und wird durch fluktuierende innere und äußere Prozesse unterhalten. Man findet psychologischen Stress auf sozialer, emotionaler und physischer Ebene. „Stress ist eine besondere Beziehung zwischen Person und Umwelt, die von der Person dahingehend beurteilt wird, dass sie ihre Ressourcen beansprucht oder übersteigt und ihr Wohlbefinden gefährdet.“ (Lazarus & Folkman, 1984, S. 21). Übersteigen die Umweltanforderungen die individuellen Fähigkeiten und Möglichkeiten einer Person, so entsteht Stress. Dieser Zustand wird

dann nicht mehr zu einer Herausforderung, sondern zu einer Bedrohung für den Organismus. Die Art und Weise, wie eine Situation bewertet wird, spielt dabei eine entscheidende Rolle (siehe Abbildung 2).

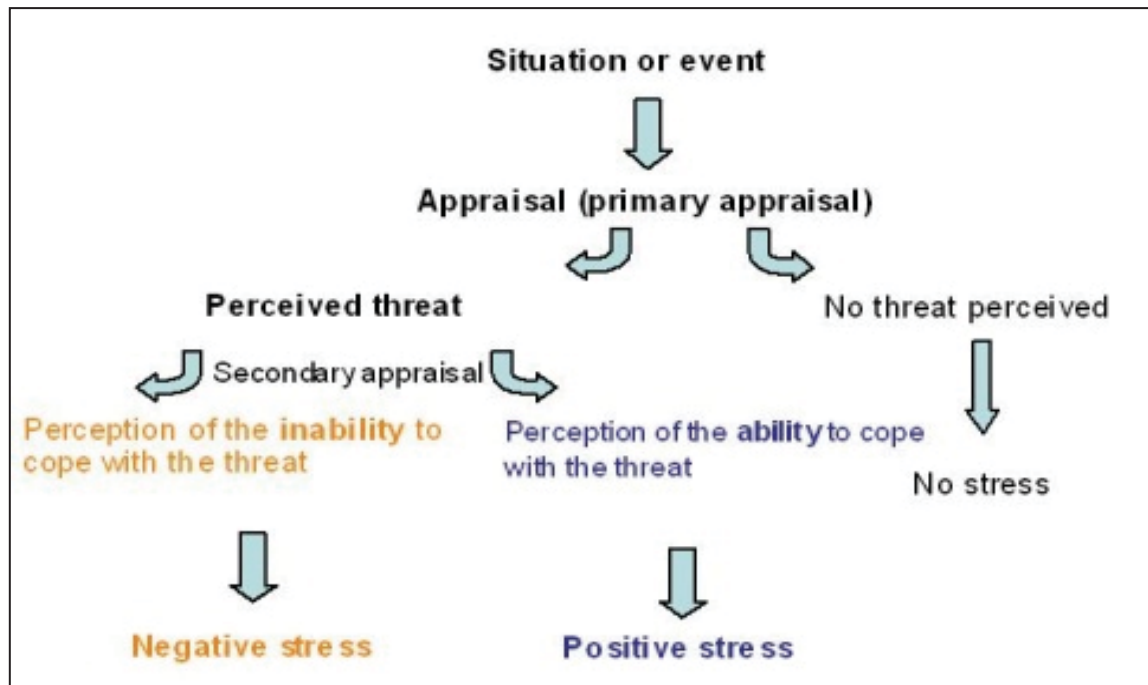


Abb. 2: Das transaktionelle Stressmodell (Lazarus und Folkman, 1984)

Lazarus und Folkman (1984) unterteilen die Bewertung von Stress in drei Stufen: Eine Situation wird einer primären Bewertung (*primary appraisal*) unterzogen, dabei wird beurteilt, ob diese Situation als „irrelevant“, „positiv“, „angenehm“, oder als „stressbezogen“ interpretiert werden soll. Sie wird danach beurteilt, ob sie als Bedrohung oder Herausforderung angesehen werden darf und ob hieraus möglicherweise ein Verlust oder ein Schaden resultieren könnte.

Die sekundäre Bewertung (*secondary appraisal*) beschäftigt sich mit Lösungsüberprüfungen anhand von individuell zur Verfügung stehenden internen und externen Ressourcen einer Person. Dabei können körperliche, intellektuelle, materielle und soziale Reserven angewendet werden.

Zu einer Neubewertung (*re-appraisal*) der Ergebnisse kann es dann kommen, wenn die Chance besteht, neue Informationen einzuholen und zu verwerten.

Findet sich nun eine *Coping*-Strategie, indifferent ob emotions- oder problembezogen, so wirkt sie nach dem Schema der beschriebenen Bewertungsprozesse im Sinne eines

Kreislaufs. Ein Ende des Prozesses wird dann erreicht, wenn für die betroffene Person entsprechende Handlungsmuster verfügbar sind, die zur Bearbeitung von Problemstrukturen hilfreich sind.

Die subjektive Bedeutung und Priorität der Stressbearbeitung nach belastenden Ereignissen wird nach dem Konzept von Lazarus in den Fokus gestellt. Im Falle einer stressabhängigen Aktivierung des vegetativen Nervensystems kommt es zu einer Steigerung des Sympathikus.

1.1.4 FOLGEN VON CHRONISCHEM STRESS

Chronischer Stress bezieht sich auf eine Zeitdimension von Wochen oder Monaten (Becker, Schulz & Schlotz, 2004). Eine verlängerte Exposition gegenüber psychischem Stress kann sich nachhaltig auf das körperliche und psychische Befinden des Menschen auswirken. Die Folge kann u.a. eine Dysregulation der HPA-Achse sein (vgl. 1.1.2). So können anhaltende Belastungen etwa durch die Arbeit den Menschen für eine Vielzahl von Erkrankungen vulnerabel machen. Eine anhaltende Stressexposition erhöht z.B. das Risiko an einer essentiellen Hypertonie zu erkranken, fördert die Entwicklung von Artherosklerose und wurde als eine mögliche Ursache für Myokardinfarkte identifiziert (Rensing, 2007; Proietti et al., 2011). Neben vielen weiteren gesundheitsschädigenden Wirkungen, die im Zusammenhang mit Stress auftreten, gilt es als erwiesen, dass lang anhaltende Stressoren eine ursächliche Bedingung für die Ausbildung von Depressionen darstellen (Rahe et al., 1967; Kendler et al., 1999; Ehlert et al., 2001). Neben typischen Symptomen einer Depression mit niedergestimmtem Affekt, reduziertem Antrieb, kognitiver Einengung mit Grübeltendenzen und negativen Kausalattributionsmustern (Seligman, 1992) kann man annehmen, dass bei für affektive Erkrankungen vulnerablen Menschen die Stresssensitivität angehoben ist.

1.1.5 PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN DES STRESSES

Wirkungen von Stressreizen hängen von verschiedenen Einflussfaktoren ab, die miteinander interagieren. Hierbei spielt einerseits die physikalische Intensität eines aversiven Reizes als objektiv messbare Bedingung eine Rolle, andererseits sind maßgeblich subjektive Einflussfaktoren für die Bewertung von Stressreaktionen entscheidend, wie sie oben bereits beschrieben wurden. (vgl. 1.1.3).

Die psychologische Intensität eines aversiven Reizes wird durch zahlreiche Faktoren determiniert: die Stressvorerfahrung, die Stresswahrnehmung, Bewältigungs- und Vermeidungsmöglichkeit in der jeweiligen Situation, biographische Aspekte (z.B. Missbrauchserfahrung), die Häufigkeit und Dauer von Stressreizen, sowie die Struktur der Persönlichkeit. Bestehende soziale Bindungen, Aktivierungszustand vor und während Stressreizen und regelmäßige sportliche Betätigung als Stressabfuhrmöglichkeit spielen ebenfalls eine Rolle (Bierbaumer & Schmidt, 1999). Die hier genannten Faktoren bilden ein Geflecht aus Determinanten, die zwar teilweise unabhängig voneinander sind (z.B. Lautstärke des physikalischen Stressors und Sozialkompetenz), sich in der Regel jedoch gegenseitig beeinflussen (z.B. senkt eine Missbrauchserfahrung das Selbstwirksamkeitsempfinden, was sich wiederum negativ auf die kognitive Bewertung des potentiellen Stressors auswirkt). Will man psychologische Aspekte des Stresses messen, hat man es immer mit komplexen Konstrukten und weniger mit klar definierten Einzelmesswerten zu tun. Im Gegensatz zu physikalischen Reizen oder biologischen Parametern, die mit den entsprechenden Apparaturen genau bestimmt werden können, müssen für psychologische Aspekte, wie etwa Intelligenz oder Bewältigungsmuster, zunächst Messinstrumente zum Beispiel spezielle Fragebögen oder Testsysteme entwickelt werden, um diese messen zu können, muss das zu erfassende Konstrukt zunächst konkret definiert werden – was im Falle des Stresses eine anspruchsvolle Aufgabe darstellt (wie zu Beginn dieses Kapitels bereits erläutert wurde).

1.2 DEPRESSION

Im medizinischen Sinn versteht man unter Depression Erkrankungen, welche mit Veränderung der Stimmung (Affektivität) und des Antriebs einhergehen. In diesem Abschnitt wird zunächst auf die Klassifikation der depressiven Erkrankungen sowie ihre Epidemiologie eingegangen. Anschließend werden verschiedene Ätiologiemodelle vorgestellt, wobei auch auf neuroendokrinologische Aspekte eingegangen wird.

1.2.1 KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE

In der klinischen Anwendung spielen bei der Definition psychischer Erkrankungen zwei Diagnose- respektive Klassifikationsschemata eine wesentliche Rolle: 1. Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) der WHO und 2. Das DSM-IV der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung. Entsprechend den Leitlinien zur Diagnose einer depressiven Episode laut ICD-10 sind charakteristische Symptome einer depressiven Episode in erster Linie Stimmungseinengung, Antriebshemmung, innere Unruhe und Denkstörungen. Diese Symptome werden auch als Kern- oder Grundsymptome bezeichnet. Des Weiteren können das Konzentrationsvermögen und das Selbstwertgefühl und -vertrauen reduziert sein (Dilling & Freyberger, 2008). Begleitend können sogenannte somatische Symptome wie Morgentief, Früherwachen, Appetit-, Gewichtsverlust, Hemmung der Psychomotorik, Agitiertheit und herabgesetzte Libido auftreten. Häufig bestehen Schlafstörungen und eine ausgeprägte Müdigkeit bereits bei leichten Anstrengungen. Parallel dazu können psychotische Zustandsbilder auftreten.

Eine Dauer von mindestens zwei Wochen stellt ein diagnostisches Kriterium für die Depression dar. Die Schwere der Depression wird in leichte, mittelgradige und schwere Episoden unterteilt und hierbei nach der Anzahl der auftretenden Symptome klassifiziert. Depressive Erkrankungen verlaufen episodisch, häufig rezidivierend (Dilling & Freyberger, 2008).

Die affektiven Störungen werden im Kapitel fünf des ICD-10 als diagnostische Entität klassifiziert (Dillinger & Freyberger, 2008). Hierzu zählen die bipolaren affektiven Störungen, die sowohl mit depressiven als auch mit manischen oder hypomanischen Phasen einhergehen (ICD-10: F31), die depressiven Episoden unterschiedlicher Schweregrade (ICD-10: F32) und die rezidivierenden depressiven Störungen (ICD-10: F33) sowie die anhaltenden affektiven Störungen (ICD-10: F34). Außerdem können depressive Syndrome auch im Rahmen anderer organischer oder psychiatrischer Erkrankungen auftreten, eine Übersicht über diese psychischen Erkrankungen gibt Tabelle 1.

ICD-10 Code	Depressives Syndrom
F06.32	Organische depressive Störung
F20.4	Postschizophrene Depression
F25.1	Schizoaffektive Störung gegenwärtig depressiv
F31.3, F31.4, F31.5	Bipolare affektive Störung gegenwärtig leichte, mittelschwere, bzw. schwere depressive Episode mit oder ohne psychotischen Symptomen
F32.0 - F32.9	Depressive Episode, leicht bis schwer, mit und ohne psychotische Symptome
F33.0 - F33.9	Rezidivierende depressive Störungen
F34	Anhaltende affektive Störungen (Zyklothymia, Dysthymia)

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen depressiven Syndrome nach ICD-10

Das amerikanische Klassifikationsmanual für psychische Störungen DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 2000) ergänzte im Rahmen seiner vierten Revision im Jahre 1987 das Spektrum der Diagnosen depressiver Erkrankungen um die Diagnose der chronischen Depression. Diagnostisches Kennzeichen der chronischen Depression ist demnach die Krankheitsdauer, die mindestens zwei Jahre betragen muss (McCullough Jr. et al., 2003).

Kommt es in der Akutphase einer depressiven Erkrankung zu einer Symptombesserung von mindestens 50 %, so wird diese als Response (Ansprechen auf die Therapie) gewertet. Eine Teilresponse wird mit einer Symptomverbesserung von mindestens 25-50 % erreicht (Benkert et al., 2012). Um eine komplette Remission zu erzielen, müssen residuale Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen sowie exekutive Dysfunktionen erfolgreich behandelt worden sein (Stahl et al., 2003). Die Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionsniveaus muss erreicht worden sein, was einer Besserung der Symptome von 100 % entspricht. Eine vollständige Genesung ist dann gegeben, wenn der Patient während der Erhaltungsphase nicht erneut depressiv geworden ist. Als Rezidiv bezeichnet man das Wiederauftreten einer erneuten depressiven Episode.

Die Einstufung des Therapieerfolgs erfolgt mittels testpsychometrischer Untersuchungen nach dem Grad der Symptomreduktion (Härter et al., 2010). Zur Diagnostik können neben der psychopathologischen Exploration ergänzend standardisierte Instrumente wie die „*Hamilton Depressions Rating Scale*“ (HAMD) (Hamilton, 1986) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al., 1995) verwendet werden. Die HAMD ist eine Fremdbeurteilungsskala, die als Diagnosewerkzeug die Schwere der Depression misst. Das Beck-Depressions-Inventar ist ein standardisiertes psychologisches Testverfahren, das der Selbstbeurteilung dient und die depressive Symptomatik im klinischen Bereich festhält. Eine klinisch relevante depressive Symptomatik wird mit Werten des BDI über 18 gewertet. Der Bereich zwischen 11 und 17 Punktwerten weist auf eine mäßige Ausprägung der Depression hin (Hautzinger et al., 1995).

1.2.2 EPIDEMIOLOGIE

Aus einer breit angelegten Metaanalyse mit fast 8000 Befragten geht hervor, dass im Mittel 6,9% der erwachsenen Bevölkerung Europas unter einer depressiven Erkrankung leiden (Lépine et al., 1997). Diese Angabe bezieht sich auf den Zeitraum innerhalb eines Jahres (12-Monats-Prävalenz). Das Risiko, einmal im Laufe des Lebens

(Lebenszeitprävalenz) an einer behandlungsbedürftigen depressiven Störung zu erkranken liegt bei nahezu 15% und ist damit die am häufigsten vorkommende psychische Störung (Wittchen & Jacobi, 2005; Beesdo-Baum & Wittchen, 2011). Nach Schätzungen des Bundesgesundheitsministeriums sind vier Millionen deutsche Bundesbürger depressiv erkrankt (Held et al., 2011). Es wird davon ausgegangen, dass allein in der Bundesrepublik Deutschland bis zur Vollendung des 65. Lebensjahres etwa zehn Millionen Menschen eine Depression erlitten haben. Hautzinger (2000) stellte fest, dass die Depression auch im Alter mit einer Prävalenz von 25 % die häufigste psychische Erkrankung darstellt.

Zusammenfassend können folgende epidemiologische Risikofaktoren beschrieben werden (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011):

- Alter: Das Ersterkrankungsalter ist in der Kindheit bis zur Mitte der Adoleszenz gering und steigt dann stetig bis ins hohe Erwachsenenalter an.
- Geschlecht: Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männern. Dieser Unterschied differenziert sich allerdings erst nach der Pubertät aus.
- Familienstand: Depressive Störungen treten besonders häufig bei geschiedenen, getrennt lebenden oder verwitweten Personen auf.
- Sozioökonomischer Status: Ein geringerer sozioökonomischer Status wird mit einer erhöhten Rate depressiver Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.
- Geographische Region: Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer depressiven Störung zu erkranken, auf dem Land erhöht ist.
- Psychosoziale Stressoren und Lebensereignisse: Häufig werden depressive Erkrankungen mit Belastungsfaktoren wie dem Tod einer geliebten Person, Scheidung, oder Ähnlichem in Verbindung gebracht. Derartige Faktoren spielen möglicherweise bei der Auslösung einer ersten depressiven Episode eine besondere Rolle, während sie bei späteren Episoden einer rezidivierenden depressiven Störung weniger relevant sind.

- Komorbiditäten: Depressive Erkrankungen treten häufig zusammen mit anderen psychischen Störungen auf. Dabei können sie sowohl eine vorausgehende Bedingung als auch die Folge anderer psychischer Störungen darstellen.

Ein Einfluss genetischer Faktoren gilt als gesichert. Für rezidivierende depressive Störungen konnte man eine Konkordanzrate von bis zu 60 % in Zwillingsstudien vorweisen (Kelsoe, 1997). Studien mit adoptierten Kindern zeigten, dass Nachkommen depressiver Eltern im Laufe ihres Lebens mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an Depressionen erkranken als Angehörige von Gesunden (Müller & Strohbach, 2005).

Eine Herausforderung für den Behandler eines depressiven Patienten stellt das erhöhte Suizidrisiko dar. Bis zu 15% der Erkrankten versterben durch einen Suizid. Bis zu 60% der Betroffenen haben bereits mindestens einmal versucht, ihrem Leben ein Ende zu bereiten und in etwa 80% der Fälle sind bei depressiven Patienten Suizidgedanken aufgetreten (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011). In einer Studie aus dem Jahr 2004 wurden die Zusammenhänge des Schweregrades der depressiven Erkrankung und der Suizidrate an einer großen Stichprobe ($N = 7199$) über sechs Jahre nach der Erstdiagnose untersucht. Innerhalb dieses Untersuchungsintervall suizidierten sich 0,5% der Patient mit leichter Depression, 1% der Patienten mit mittelgradiger und 2% der Patienten mit schwerer Depression (Kessing, 2004).

1.2.3 ÄTIOLOGIEMODELLE

Es gibt zahlreiche Modelle und Theorien zur Erklärung depressiver Erkrankungen. Einige von ihnen beschäftigen sich mit psychologischen, biologischen oder sozialen Aspekten, andere versuchen, diese Aspekte und deren Wechselwirkung miteinander in Beziehung zu bringen. Die wichtigsten Modelle werden in diesem Abschnitt übersichtsartig dargestellt.

Modell der erlernte Hilflosigkeit (Seligman)

Große Bekanntheit erlangte das psychologische Erklärungsmodell der Erlernten Hilflosigkeit von Martin E. P. Seligman (1972; 1992). Seligman fügte in Tierversuchen Hunden mit Elektroschocks Schmerzen zu, um die Stressreaktion der Hunde auf diese aversiven Reize beschreiben zu können. Er konnte zeigen, dass Tiere, die die aversiven Reize nicht kontrollieren konnten, in darauf folgenden Situationen auch dann mit Passivität und Hilflosigkeit reagierten, wenn sie eine Möglichkeit gehabt hätten, dem aversiven Stimulus zu entkommen. Er nahm an, dass ein Gefühl der Hilflosigkeit Depressionen bedingte.

Im Folgenden sind die sechs Symptome der gelernten Hilflosigkeit mit Parallelen zur Depression aufgeführt (Seligman, 1992):

1. Verringerte Motivation zu willentlichen Reaktion: Tiere und Menschen, die Unkontrollierbarkeit erfahren haben, zeigen geringere Initiative zu willentlichen Reaktionen.
2. Negative kognitive Denkstruktur: Hilfloze Tiere und Menschen lernen nur schwer, dass Reaktionen Konsequenzen hervorrufen.
3. Der zeitliche Verlauf: Hilflosigkeit zerfällt mit der Zeit, wenn sie auf einer einzigen Sitzung mit unkontrollierbaren elektrischen Schlägen beruhte; nach mehreren Sitzungen bleibt die Hilflosigkeit bestehen.
4. Verringerte Aggressivität: Hilfloze Tiere und Menschen zeigen weniger aggressive und konkurrierende Reaktionen und ihr Status in der Hierarchie sinkt.
5. Appetitverlust: Hilfloze Tiere fressen weniger und zeigen Defizite im Sexual- und Sozialverhalten.
6. Physiologische Veränderungen: Hilfloze Ratten zeigen einen Mangel an Noradrenalin und hilfloze Katzen eine cholinerge Hyperaktivität.

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Modelle (Beck, Hautzinger)

Aron T. Beck (1979) postulierte ein kognitives Erklärungsmodell, welches sich auf negative Kognitionen, dysfunktionale Grundannahmen und irrationale Auffassungen, die vor allem in Stresssituationen das Denken beeinflussen, bezieht. Das eigene Handeln ist durch ein Fehlen von Verstärkern aufgrund von negativen Erwartungen geprägt (Beck et al., 1979). Die daraus resultierenden Auswirkungen stellen Verfestigungen der negativ verzerrten Perspektiven auf das Umfeld und die Zukunft des Individuums dar (Mehler-Wex, 2008). Beck entwickelte eine kognitiv-behaviorale Therapie, deren Ziel es ist, diese kognitiven Verzerrungen, zu korrigieren. Der angenommene Zusammenhang zwischen depressivem Affekt und negativen Denk- bzw. Attributionstilen ist mittlerweile empirisch gut belegt (Sweeney et al., 1986).

Martin Hautzinger (1983, zitiert nach Pössel & Hautzinger, 2009) summiert in seinem multifaktoriellen Depressionsmodell dispositionelle und umweltfaktorenabhängige Zusammenhänge für die Entstehung einer Depression. Als zugrundeliegende Bedingungen werden auch hier kritische Lebensereignisse (z.B. Verlust von Bezugspersonen) und Alltagsstressoren diskutiert (vgl. 1.1.3). Es kommt zu einer Unterbrechung unwillkürlicher Handlungsabläufe mit intuitiven, weniger ausgeprägten Verhaltensweisen. Darüber hinaus kann sich eine negative Erinnerungsbildung einstellen. Es ergibt sich daraus eine verstärkte Selbstaufmerksamkeit beziehungsweise Selbstkritik mit einer Blockade von Verhaltensabläufen. Eine Verdichtung von als negativ wahrgenommen Lebensaspekten und die Abnahme positiver Erfahrungen ist die Folge. Ein sich selbst aufrechterhaltender Teufelskreis mit den emotionalen, kognitiven, und psychomotorischen Aspekten der Depression entsteht. Es kommt zu einer Verschiebung der Stimmungslage in Richtung Dysphorie.

Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell veranschaulicht die multifaktorielle Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen. „Vulnerabilität und Stress werden als zentrale komplementäre ätiopathogenetische Faktoren bei der Krankheitsmanifestation auf-

gefasst.“ (Gaebel & Zielasek, 2008). Eine Krankheitsmanifestation ist auf der einen Seite abhängig von der diathetischen Prädisposition, d.h. von den genetischen und biologischen Voraussetzungen einer Person, auf der anderen Seite werden psychosoziale Umgebungs- und Belastungsfaktoren für ihre Entstehung verantwortlich gemacht (Kapfhammer, 2007).

Katecholamin- und Amindefizithypothesen

Seit ca. 40 Jahren werden auch Erklärungsmodelle entwickelt, um neurobiologische Faktoren aufklären zu können. Man nimmt an, dass die Pathophysiologie von Depressionen mit der Störung verschiedener Neurotransmittersysteme einhergeht. Den beiden Neurotransmittern Serotonin und Noradrenalin schreibt man eine maßgebliche Beteiligung an der Entstehung von affektiven Störungen zu. Die Katecholamin- und Amindefizithypothesen wurden als erste biologische Erklärungsmodelle für die Entstehung von psychischen Störungen beschrieben (Schildkraut, 1965). Die Wirkungsweisen der Katecholamine in der Pathogenese der unipolaren Depression sind noch nicht in allen Details geklärt. Joseph J. Schildkraut berichtete Mitte der sechziger Jahre über einen Noradrenalinmangel im synaptischen Spalt depressiver Patienten. Für manische Krankheitsphasen zeigte sich ein Noradrenalinüberschuss (Halaris, 1978). Im Hinblick auf die Katecholaminfreisetzung wurde für das Noradrenalin eine große Streuung von 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) nachgewiesen (Schatzberg et al., 1982). MHPG findet sich im Urin und wurde gemessen, um eine Aussage über die noradrenerge Aktivität treffen zu können. Die Dysregulation des noradrenergen Systems ist für die Pathogenese der Depression gesichert (Goddard et al., 2010). Es konnte beobachtet werden, dass ein Noradrenalinmangel durch pharmakotherapeutische Intervention zu beeinflussen ist. Die Defizithypothesen wurden im Verlauf der Zeit zu Dysregulationshypothesen abgeändert. Die Noradrenalindefizithypothese erwies sich als unzureichend, um Symptomatik und Verlauf als monokausale neurobiologische Ursache der Depression zu erklären. Hierfür sprechen mehrere Beobachtungen, wie z.B. die Tatsache, dass durch unterschiedliche therapeutische Methoden, wie die Elektrokrampftherapie, keine Beeinflussung des en-

zymatischen Abbaus und der Wiederaufnahmehemmung bewirkt werden kann (Hatzinger et al., 2002). Darüber hinaus können zum einen Psychostimulanzien (Kokain und Amphetamin), als potente Wiederaufnahmehemmer präsynaptischer Katecholamine, keine antidepressive Wirkung bei depressiven Patienten entfalten (Marneros, 2004). Zum anderen wurde bekannt, dass Monoaminoxidase-Hemmer, die Einfluss auf den Abbau der biogenen Amine nehmen, und Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer erst mit einer Latenz von mehreren Wochen eine gewünschte antidepressive Wirkung entfalten, wenngleich es bereits innerhalb von Stunden nach Einnahme der Medikation zu Veränderungen der Transmitterfunktionen kommt. Interessanterweise führen Iprindol (trizyklisches Antidepressivum) und Amisulprid (atypisches Antipsychotikum) in niedriger Dosis, ohne Einfluss auf die Wiederaufnahmerate von Noradrenalin, zu einer Stimmungsaufhellung (Boyer et al., 1999; Marneros, 2004; Benkert & Hippus, 2007).

Die Serotoninmangelhypothese wurde von Alec J. Coppen (1967) formuliert. Auf einen Zusammenhang zwischen Serotoninmangel und dem Auftreten bestimmter Formen von Depressionen stießen bereits Anfang der sechziger Jahre der Psychiater Herman van Praag und der Biochemiker Bart Leijne (1964). Ausgehend von der Annahme, dass eine verminderte serotonerge Neurotransmission das Auftreten von Depressionen begünstigen kann, postulierte Coppen: „[...] *there is a general decrease of 5-HT synthesis in depressive patients*“ (Coppen, 1976, Seite 157). Der Neurotransmitter Serotonin bewirkt global modulatorische Effekte mit Auswirkungen auf unterschiedliche Lebensbereiche wie Schlaf-Wach-Rhythmik, Essverhalten, Aggressivität, Sexualität und Stimmung. Die Pathogenese von affektiven Störungen, Angst-, Ess- und Zwangsstörungen, sowie Impulskontrollstörungen wird durch die Wirkung von Serotonin determiniert. Seitdem die stimmungsaufhellende und angstlösende Wirkung von Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) bekannt ist, werden sie als selektive Antidepressiva weitverbreitet genutzt.

Weit weniger Beachtung fand die Störung des dopaminergen Systems für die Genese der Depression. Anfang der 1980er Jahre gab es keine konsistenten pathologischen

Befunde bezüglich der Aktivität des Dopaminstoffwechsels bei Depressionen. Wie im Kapitel Ätiologiemodelle (vgl. 1.1.2) dargestellt, kommt dem dopaminergen System eine besondere Funktion bei kognitiven Aufgaben, Belohnungs- und Motivationsfunktionen zu. Die Intaktheit mesolimbischer und mesokortikaler Neuronen im ZNS wird mit der Wahrnehmung von Genuss und Freude in Verbindung gebracht. Es wurde daher geschlussfolgert, dass Antriebsminderung und depressive Stimmungslage als Kardinalsymptome der Depression mit einer Störung des dopaminergen Verstärkersystems assoziiert sein könnten (Heinz, 1999). Anteilsmäßig wird eine herabgesetzte Neurotransmission bestimmter dopaminerge Areale des Gehirns mit psychomotorischer Hemmung in Verbindung gebracht. Analog zur Wiederaufnahmehemmung der serotonerg und noradrenerg wirksamen Antidepressiva gibt es Hinweise darauf, dass eine Verstärkung der dopaminergen Transmission in unterschiedlicher Ausprägung eine antidepressive Wirkung entfaltet kann. Durch eine Wiederaufnahmehemmung scheint die stärkste Wirksamkeit erreicht zu werden (Willner, 1995; Ebert & Lammers, 1997). Diverse Krankheiten, bei denen eine Hemmung dopaminerge Neuronenverbände nachgewiesen werden kann, können depressive Syndrome bedingen oder Symptome wie Anhedonie und psychomotorische Verlangsamung induzieren (Ebert & Lammers, 1997; Lemke, 1999). Ein Beispiel hierfür ist der Morbus Parkinson (Yamamoto, 2001). Eine Depression kann auch iatrogen durch Pharmaka (z.B. Reserpin) induziert werden, die eine Reduktion der Dopaminkonzentration bewirken.

Eine Subgruppe Depressiver, maßgeblich ältere Patienten, zeigen Störungen der exekutiven Funktionen, welche mit psychomotorischer Verlangsamung und Beeinträchtigungen der exekutiven Leistungen einhergehen (Alexopoulos, 2001). Das schlechte Ansprechen auf eine klassische antidepressive Medikation ist in dieser Gruppe typisch (Lemke, 2007). Der Einsatz von Dopaminagonisten wird vor allem in dieser Subgruppe als therapeutische Intervention diskutiert.

Die Plasmalevel des wichtigsten Dopaminabbauprodukts Homovanillinmandelsäure (HVA) werden zur Einschätzung der dopaminergen Aktivität im ZNS gemessen. Es

finden sich in der Literatur widersprüchliche Befunde für Marker der dopaminergen Aktivität bei depressiven Störungen. Eine gesteigerte Neurotransmission des Dopamins ist bei psychotischen Depressionen (ICD-10: F32.3, F33.3) beschrieben (Cabib & Puglisi-Allegra, 1996). Das Patientenkollektiv wies erhöhte Plasmaspiegel für Dopamin und HVA auf, ein Befund, der bereits 1978 von Sweeney und Kollegen berichtet wurde. Erhöhte HVA-Konzentrationen im Liquor von depressiven Patienten finden sich in den Studien von Vestergaard et al. (1978) und Jimerson (1987). Plasmakonzentrationen der Dopaminmetaboliten HVA und 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure sind in einer Untersuchung von Mitani und Kollegen (2006) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert.

Zusammenfassung der ätiopathogenetischen Modelle der Depression

Die Fülle der gegenwärtig diskutierten pathogenetischen Modelle für depressive Störungen verdeutlicht, dass es bis heute trotz jahrzehntelanger intensiver wissenschaftlicher Bemühungen nicht gelungen ist, ein stimmiges und allgemeingültiges Erklärungsmodell vorzulegen. Hinsichtlich biologischer Faktoren lassen sich die unterschiedlichen Modelle auf Vulnerabilität, Auslöser und physiologische Korrelate untersuchen. Es gibt isolierte neurochemische Dysfunktionen als Erklärungsansätze, die nicht miteinander verbunden werden können. Die isolierten neurochemischen Dysfunktionen stellen häufig verwendete Modelle zur Erklärung von Depressionen dar. Sie haben bei der Entwicklung von Antidepressiva eine entscheidende Rolle gespielt und werden heute gerne zur Veranschaulichung genutzt. Eine solitäre Dysfunktion als Grundlage für die Ätiologie der Depression ist aber nicht sehr wahrscheinlich. Allein für das serotonerge System sind über 15 Rezeptortypen bekannt, was auf die Komplexität dieses Transmittersystems hinweist (Hegerl & Rupprecht, 2006). Bei der Entwicklung von Psychopharmaka hat man der Tatsache Rechnung getragen, dass die noradrenergen, serotonergen- und dopaminergen Systeme durch medikamentösen Einsatz beeinflussbar sind. Bekannt ist heute, dass diese Systeme in enger Wechselwirkung zueinander stehen, wenn auch die Interaktionen zwischen den Transmitter- und Rezeptorsystemen bis heute noch nicht eindeutig verstanden sind.

Es ist zu berücksichtigen, dass psychologische und physiologische Erklärungsmodelle nicht in einem konkurrierenden Verhältnis zu einander stehen, sondern sich komplementär ergänzen. Eine monokausale Theorie oder die Identifikation einer isolierten Dysfunktion ist auch in Zukunft nicht zu erwarten. Es kommt hinzu, dass die Depression eine heterogene Störung ist, was das Verständnis um die pathogenetischen Mechanismen erschwert. Dies wird dann besonders deutlich, wenn man Kategorien affektiver Störungen miteinander vergleicht. Es kann sogar davon ausgegangen werden, dass sich die Untergruppen der Diagnosen auch in Bezug auf die Pathogenese differenzieren. Wahrscheinlich spielen aber zusätzlich diagnoseunspezifische Faktoren für die Manifestation der Depression eine entscheidende Rolle (Hegerl & Rupprecht, 2006). Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, dass ein multifaktorielles Erklärungskonzept am ehesten in Frage kommt. Hierbei sind Wechselwirkungen zwischen Umweltfaktoren und dispositionellen Faktoren einer Person (Brakemeier et al., 2012) ebenso relevant wie die interindividuelle Variabilität der Krankheitsverläufe (Boland & Keller, 2009).

1.3 STRESS UND DEPRESSION

Es ist bekannt, dass eine Überlastung häufig der Depression vorausgeht (Kendler et al., 1995; Holsboer, 2001a). Zweifellos werden Depressionen selbst von vielen Betroffenen als stresshafter Zustand erlebt, was die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Verschiedene Ätiologiemodelle, beispielsweise das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (vgl. 1.2.3) stellen Stress als (mit)ursächlich für die Entstehung von depressiven Erkrankungen dar. Stress ist als solcher kein triviales Konstrukt, es gibt verschiedene Ebenen und Aspekte im Zusammenhang mit Stress sowohl auf der Stressoren-Ebene als auch auf der Ebene der Stressreaktionen. Erstaunlicherweise sind diese Zusammenhänge zwischen Stress und Depression zumindest auf der psychologischen Ebene kaum untersucht. Es wird gemeinhin angenommen, dass Stress Depressionen verursacht. Außerdem wird in der psychiatrischen Praxis häufig davon ausgegangen, dass depressive Patienten stressanfälliger sind und schlechter mit Stress umge-

hen können. Bezüglich neurophysiologischer Parameter liegen vor allem Studien zur veränderten Aktivität der HPA-Achse bei Depressiven vor. In diesem Kapitel werden diejenigen Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Stress und der Entstehung von Depressionen sowie der veränderten Stressreaktion bei depressiven Patienten, die depressiv waren und sich nun im remittierten oder teilremittierten Zustand befinden, dargestellt.

1.3.1 VERÄNDERTE NEUROPHYSIOLOGISCHE STRESSPARAMETER

Veränderte Stressreaktion auf der HPA-Achse bei depressiven Patienten

In den letzten Jahrzehnten haben einige Arbeiten auf den engen Zusammenhang zwischen Stress und Depression hingewiesen (Kendler et al., 1999; Brunson et al., 2001). Die neuroendokrिनologischen Untersuchungsbefunde bei Depressionen zeichnen sich durch eine große Variabilität hinsichtlich der HPA-Achsen-Störungen aus (Holsboer, 2001; Kaufman et al., 2001). Ob die Dysfunktion der HPA-Achse nun Ursache oder Folge der Erkrankung ist, ist noch nicht vollständig geklärt. Aus dem aktuellen Wissensstand lässt sich ableiten, dass die Dysfunktion des HPA-Systems nicht nur als Reaktion oder Begleiterscheinung depressiver Symptomatik auftritt. Nach Post (1992) besteht ein korrelativer Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten einer depressiven Episode und Stressoren. Die Auswirkungen durch chronischen Stress und Depressionen zeigen Parallelen hinsichtlich ihrer neuroendokrinen Veränderungen (vgl. 1.1.2). Die Hyperaktivität des HPA-Systems bei der Disposition, Entstehung und Aufrechterhaltung von Depressionen ist gut belegt (Pariante & Miller 2001). Kendler und Kollegen konnten 1999 demonstrieren, dass stressbehaftete Lebensereignisse kausal mit Episoden einer Depression in Verbindung gebracht werden können. Brunson und Mitarbeiter (2001) postulieren, dass die schädigende Auswirkung von postnatalem Stress mit nachhaltiger Veränderung der CRH-Expression im limbischen System in Zusammenhang gebracht werden kann. Diese Schädigungen führen im Verlauf zu Störungen des Verhaltens und zu Dysfunktionen der molekularen und neuroendokrिनologischen Stressreaktionen.

Als Folge des chronischen Stresses kommt es zu einer negativen Feedback-Hemmung der HPA-Achse und zu einer kompensatorischen Anpassung des Organismus, was u.a. zu Hypertrophie der Nebennieren führen kann (Willner, 1997). Patienten mit affektiven Störungen zeigen ähnlich wie bei einer Überbelastung durch chronischen Stress eine gestörte Regulationsfähigkeit der Reaktionskaskaden mit erhöhter Produktion von ACTH. Diese Überproduktion führt konsekutiv zu erhöhten Cortisolspiegeln, die sich im Plasma und Speichel nachweisen lassen (Holsboer, 2000). Insbesondere Patienten mit schweren Depressionen zeigen eine HPA-Achsenhyperaktivität mit Hypercortisolismus (Maes et al., 1994; Stokes, 1995; Bhagwagar et al., 2005; Juruena et al., 2006; Carroll et al., 2007).

Die Depression ist eine psychobiologische Störung, bei der biologische und psychologische Faktoren eng miteinander verknüpft sind. Neuropsychologische Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf pathophysiologische Mechanismen zu. So werden stressbezogene Veränderungen an neurobiologischen Schnittstellen der HPA-Achse umfangreich untersucht. Eine Arbeitsgruppe um Peeters (2003) interessierte sich dabei für die individuelle Variabilität im Zeitverlauf über mehrere Tage außerhalb üblicher Laborbedingungen im wirklichkeitsnahen Setting der Probanden. Zwischen Depressiven und Gesunden wurde die Cortisolreaktion in Folge eines Stressors verglichen. Zu diesem Zweck wurden natürliche Lebensereignisse und die Stimmung der Teilnehmer mittels Selbstbeurteilungsfragebögen erfasst. Bei den gesunden Probanden fiel auf, dass negative Ereignisse mit signifikant erhöhten Cortisolspiegeln verbunden waren. Dieses Ergebnis konnte auch von anderen Arbeitsgruppen repliziert werden (van Eck et al., 1996; Smyth et al., 1998). Depressive Probanden zeigten im Vergleich zu den Gesunden trotz negativeren Affekts eine abgeschwächte Cortisolreaktionen als Folge des Stresses. Auch andere Untersuchungen zeigten bereits, dass abgeschwächte Cortisolantworten bei Depressiven mit basal erhöhten Cortisolspiegeln zusammenhängen (Gotthardt et al., 1995; Heim et al., 2000; Young et al., 2000). Positive Ereignisse waren in der Untersuchung von Peeters und Mitarbeitern (2003) nicht mit signifikanten Cortisolspiegelveränderungen in Zusammenhang zu bringen.

Neben dem Hypercortisolismus finden sich andere neurobiologische Abweichungen bei depressiven Störungen. Die Modulation serotonerger, noradrenerger und dopaminerger Projektionen aus dem Hirnstamm scheint ebenfalls herabgesetzt zu sein (Beblo & Herrmann, 2001). Young und Kollegen (2005) konnten in einer Studie unter Verwendung des Trier Social Stress Test eine Entkopplung noradrenerger Neuronen des Locus coeruleus von der Funktion der HPA-Achse bei unbehandelten Depressiven, Patienten mit komorbider Angststörung und nicht depressiven Angstpatienten beobachten. Die Teilnehmer der Studie erhielten zusätzlich zu dem Stresstest auch noch eine Clonidininfusion. Anschließend wurde die Wachstumshormonantwort auf die Clonidingabe gemessen, um die Aktivität des noradrenergen Systems beurteilen zu können. Man fand einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Aktivität des noradrenergen Systems und der ACTH Antwort auf einen Stressor. Unter normalen Bedingungen sollte das noradrenerge System die HPA-Achsenaktivität als Reaktion auf Stress beeinflussen können. Diese Interaktionen zwischen Nervensystem und HPA-System sollte bei gesunden Probanden ebenso bei Patienten mit Angststörungen physiologisch ablaufen. Bei Depressiven fanden sich hier pathologische Auffälligkeiten mit der beschriebenen Entkopplung der untereinander kommunizierenden Systeme. Folglich vermutet man, dass unter bestimmten krankhaften Bedingungen wie sie sich im Rahmen von Depressionen finden lassen, die HPA-Achsen-Aktivierung in Folge einer Stressreaktion autonom ohne Beeinflussung durch das noradrenerge System ablaufen kann.

In einer Metaanalyse von Burke und Kollegen (2005) wurde der Zusammenhang zwischen Depression und Cortisolantwort auf einen psychologischen Stressor quantifiziert. Die Patienten mit klinisch relevanten Depressionen und gesunde Probanden einer Vergleichsgruppe zeigten ähnlich hohe Baseline- und Stress-Cortisolspiegel nach Exposition mit dem TSST. Depressive Patienten hatten aber im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutlich höhere Cortisolspiegel während der Erholungsphase. Hohes Lebensalter und ein höherer Schweregrad der Erkrankung scheinen also kombiniert eine abgeschwächte Cortisolreaktion zu begünstigen. Hohe Ba-

sis-Cortisolspiegel bei Depressiven können mit einer reduzierten Cortisolantwort auf den Stressor in Verbindung gebracht werden, dies gilt insbesondere für die Studien, die während des Nachmittags durchgeführt wurden. Betrachtete man die Cortisol-Ausgangswerte, so zeigt sich ein signifikanter Tageszeiteffekt mit größerer Stressreaktivität in den Nachmittagsstudien unter den Depressiven. Die Schwere der Depressivität wurde testpsychologisch mittels der Hamilton-Depressions-Skala bestimmt. Eine weitere Studie untersuchte die Plasma-Cortisolspiegel bei remittierten depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden (Trestman et al., 1991). Den Stressor bildete dabei ein Labortest, bestehend aus einer arithmetischen Aufgabe und begleitender akustischer Ablenkung. Die Remittierten zeigten im Vergleich zu den gesunden Probanden eine tendenziell abgeschwächte Cortisolantwort.

Um die Beziehungen zwischen vorausgegangenen depressiven Episoden, Geschlecht und Stress näher verstehen zu können, wurden remittierte depressive Patienten und Gesunde ohne depressive Erkrankungen in der Vorgeschichte in Bezug auf ihre Stressreaktivität miteinander verglichen (Bagley et al., 2011). Remittierte depressive Frauen reagieren mit einer verminderten Cortisolantwort auf den TSST im Vergleich zu Frauen ohne Depression in der Vorgeschichte. Remittierte depressive Männer zeigen eine vergleichbare Cortisol-Reaktivität zu den nicht depressiven Männern. Die remittierten Depressiven berichten unabhängig von ihrem Geschlecht über negative Affektzustände sowohl vor als auch nach der Belastung durch den TSST. Die testpsychometrische Untersuchung erfolgte mittels des „*The Positive and Negative Affect Schedule*“ (PANAS; Crawford & Henry, 2004). Gruppenübergreifend berichteten die weiblichen Teilnehmer über einen negativeren Affekt als Folge auf den Stresstest. Die männlichen Teilnehmer aus beiden Gruppen beschrieben die Situation vor und nach dem TSST insgesamt positiver verglichen mit den im Versuch eingeschlossenen Frauen (Bagley et al., 2011). Geschlechtsunterschiede in der Funktionsweise des HPA-Systems sind auch von Young & Ribeiro (2006) beschrieben worden. Es findet sich eine gesteigerte CRH-Aktivität bei depressiven Frauen im Vergleich zu einer reduzierten CRH-Aktivität bei Männern und gesunden Probanden auf eine Metyra-

pon Blockade im Verlauf von 24 Stunden. Das Enzym Metyrapon hemmt die 11 β -Hydroxylase, welche für die Cortisolsynthese benötigt wird. Eine geschlechtsspezifische Steigerung der HPA-Achsen-Reaktivität bei depressiven Frauen wurde auch in einer weiteren Studie von Chopra et al., (2009) gefunden.

Veränderte dopaminerge Neurotransmission

Ausgehend von Befunden aus präklinischen Studien, welche besagen, dass Stress und Glukokortikoide die dopaminerge Neurotransmission im ZNS beeinflussen können, untersuchten Wand und Mitarbeiter (2007) den Zusammenhang zwischen amphetamininduzierter Dopaminfreisetzung und einer Cortisolantwort auf den TSST. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie wurde eine positive Korrelation zwischen den Glukokortikoidspiegeln im Plasma und der subjektiv als angenehm empfundenen Amphetaminwirkung und einer Dopaminfreisetzung im Gehirn (ventralem Striatum, Caudatum, Putamen) gefunden. Bislang war die dopaminerge Transmission vor allem im Tiermodell untersucht worden. Man fand Hinweise für die Aktivierung des Belohnungssystems z.B. bei intrakraniellen Selbststimulationen die dem dopaminergen System zugeschrieben werden (Heinz, 1994).

Einige Befunde legen nahe, dass stressinduzierende Situationen mit einer Dysfunktion des dopaminergen und der HPA-Achse einhergehen (Pani et al., 2000). Die genauen Zusammenhänge sind noch nicht vollständig verstanden. In einer postmortem Untersuchung konnte die Beteiligung des dopaminergen Systems bei der Pathogenese der Depression dadurch dokumentiert werden, dass sich eine reduzierte dopaminerge Aktivität unter depressiven Patienten mit vollendeten Suiziden fand (Pitchot et al., 2001).

Veränderte noradrenerge Transmission

Ausgehend von der Beobachtung in den fünfziger Jahren, dass ein geringeres postsynaptisches Aminangebot an der Entstehung von Depressionen beteiligt ist, entwickelten sich Hypothesen zum Neurotransmittermangel. Es konnte beobachtet werden, dass Reserpin zu einer Entleerung von Katecholaminvesikeln führt und so

Depressionen ausgelöst werden können (Healy & Savage, 1998). Zwei Jahre später folgte der Bericht, dass das Tuberkulostatikum Iproniazid durch die Hemmung der Monoaminoxidase zu einer Antriebs- und Stimmungsaufhellung führt (Degkwitz et al., 1960). Das lerntheoretische, biologische Konzept der erlernten Hilflosigkeit (vgl. 1.2.3) eignet sich gut, die Wirksamkeit von Antidepressiva valide zu belegen. Antidepressiva sind in der Lage Verhaltensänderungen zu bewirken und zu einer Normalisierung der abnorm veränderten biologischen Befunde beizutragen (Martin et al., 1990; Geoffroy et al., 1991). Die stimmungsaufhellende Wirkung der antidepressiven Medikation baut auf dem Konzept des Noradrenalinmangels im synaptischen Spalt (vgl. 1.2.3) auf. Die Befunde in der Literatur sind widersprüchlich. Auf der einen Seite zeigen depressive Suizidenten einen im Liquor messbaren verringerten Noradrenalinmetabolismus. Auf der anderen Seite werden unter depressiven Patienten auch Befunde erhoben, die eine erhöhte Noradrenalin- und Metabolitkonzentration im Liquor, Urin und Blut zeigten (Ehlert et al., 2011). Diese zunächst widersprüchlich erscheinenden Befunde lassen sich auch im direkten Vergleich von Säugetier und Mensch abbilden (Lechin et al., 1996). Nebenbefundlich zeigen sich als ein weiterer Hinweis für eine gestörte noradrenerge Funktion bei depressiven Störungen, veränderte Rezeptordichten an den Blutplättchen und in Membranen von korticalen Nervenzellen unter Suizidenten (Leonard, 1997). Der Zustand der Hilflosigkeit, wie er sich bei Depressionen finden lässt, verursacht die Zunahme der β -Rezeptorenaktivität und -dichte im Hippocampus und Kortex (Martin et al., 1990). Für das noradrenerge Neurotransmittersystem hat dies eine Exhibition der $\alpha 1$ -Rezeptoren zur Folge, während sich die $\alpha 2$ -Rezeptoren vermindern und an Sensitivität einbüßen (Simson & Weiss, 1988). Mit Besserung der klinischen Symptomatik normalisiert sich das Rezeptorverhältnis allmählich wieder (Leonard, 1991).

Mittlerweile stehen neben den klassischen Antidepressiva wie den Trizyklika, die die noradrenerge, serotonerge und dopaminerge sowie andere Neurotransmittersysteme beeinflussen, Medikamente zur Verfügung, die vornehmlich bestimmte Neuro-

transmittersysteme explizit beeinflussen (Benkert & Hippus, 2007). Ein Beispiel ist das Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

1.3.2 ZUSAMMENHÄNGE VON STRESS UND DEPRESSION AUF DER PSYCHOLOGISCHEN EBENE

Seit Mason (1968) ist die große individuelle Variabilität in psychoendokrinen Studien ein gut untersuchtes Phänomen. Die Beobachtungen einer breiten Palette von individuellen Unterschieden in den Hormonspiegeln verschiedener Personen, konfrontiert mit der gleichen Situation, führt zu einer Suche nach möglichen Korrelationen psychologischer Variablen.

Stress als Ursache der Depression

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (vgl. 1.2.3) auch Diathese-Stress-Modell genannt, legt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Stress und depressiven Erkrankungen nahe. Bereits in den 1980ern gab es verschiedene Untersuchungen, die sich mit diesem Zusammenhang beschäftigten (Aneshensel & Frerichs, 1982; Metalsky et al., 1987). Diese Studien stammten allerdings weniger aus den Bereichen der Psychiatrie oder der klinischen Psychologie. Es handelte sich vielmehr um Arbeiten aus dem Bereich der Sozialpsychologie und der Persönlichkeitspsychologie. Arbeiten aus dem klinischen Bereich folgten erst in den 1990ern (Monroe & Simons, 1991; Hewitt et al., 1992). In einer der ersten Untersuchungen (Aneshensel & Frerichs, 1982) wurde der Einfluss von Stress und Unterstützung (support) auf bestehende und spätere depressive Erkrankungen dargestellt. Dabei stellte sich heraus, dass Stress (recent stress) sowohl einen direkten negativen Effekt auf bestehende Depressionen als auch einen indirekten Effekt auf spätere Depressionen hat. Es ist anzunehmen, dass der Attributionsstil Gesunder unter dem Einwirken negativer Ereignisse, wie z.B. durch Stress ausgelöst, Einfluss nimmt und konsekutiv die Gefahr für die Ausbildung einer längerfristigen depressiven Stimmungslage steigert. Metalsky & Joiner (1992) zeigten, dass die Kombination aus ungünstigen Annahmen über Ursachen und Konse-

quenzen sowie das Selbstbild als kognitiver Stress Prädiktoren für den Beginn einer depressiven Erkrankung sind.

Monroe und Simons (1991) beschäftigten sich in einer umfassenden Übersichtsarbeit mit Implikationen der Stressforschung für die depressiven Störungen. Sie reflektieren die moderneren Formen des Diathese-Stress-Modells, in denen kognitive und soziale Faktoren als Bestandteile der Disposition einer Person für psychische Auffälligkeiten einbezogen werden. Kritisch angemerkt wird, dass der komplementäre Stress durch die Diathese in der Regel ignoriert wird. Eben dieser Zusammenhang lässt sich dann jedoch z.B. aus der Untersuchung von Metalsky & Joiner (1992), ableiten. Monroe und Simons stellen die Hypothese auf, dass eine Diathese sowohl die Messung von „*Life stress*“ als auch dessen Entstehen beeinflussen kann. Als typische Stressoren für Depressionen beschreiben die Autoren vor allem bedrohliche Ereignisse, insbesondere den Verlust von wichtigen Personen oder Rollen, wobei ein einziges schweres Ereignis ausreichend zu sein scheint (vgl. 1.2.3). Weniger schwere Formen des Stresses, Streitigkeiten und leichte chronische Probleme seien nicht relevant, auch wenn diese sich summieren.

Stress in Folge von Depressionen

Ebenfalls bereits in den 1980er Jahren wurde der Frage nach den Konsequenzen der Depression nachgegangen (Aneshensel & Huba, 1984). Systematisch befasste sich mit dieser Frage dann insbesondere Constance Hammen (1991; 2005; 2006). In ihrer ersten Arbeit zu der Frage, ob unipolare Depressionen ihrerseits Stress generieren, verglich sie unipolar depressive Frauen mit gesunden Kontrollprobanden. Dabei fand sie heraus, dass depressive Frauen mehr Stress und mehr interpersonelle Konflikte haben als die Referenzgruppe. Durch ihre Symptome, ihr Verhalten, ihren Charakter und ihren sozialen Kontext generieren sie mehr stressvolle Bedingungen, insbesondere auf der interpersonellen Ebene. So tragen sie zu einem Teufelskreis von Symptomen und Stress bei, in dessen Folge chronische oder rezidivierende depressive Erkrankungen entstehen können. Sie betont in einer Übersichtsarbeit (2005) das vermehrte Auftreten und die Relevanz interpersoneller Ereignisse bei depressiven Pati-

enten (*dependent events*), die Frequenz schicksalhafter Ereignisse (*independent events*) sei hingegen nicht erhöht. Diese anhängigen Stressoren seien Prädiktoren für das erneute Auftreten einer depressiven Episode und träten auch mit erhöhter Frequenz in Phasen der Remission auf. In einer weiteren Übersichtsarbeit (2006) fasste sie die Forschungslage zur Frage der Stress-Generierung im Rahmen von depressiven Erkrankungen, insbesondere der unipolaren Depressionen, zusammen, die allesamt ein Muster erhöhter interaktioneller Stressoren im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen aufzeigten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass man ursächliche Faktoren und Konsequenzen nicht vollständig voneinander trennen kann. Depressive Menschen scheinen mehr interpersonellen Stress zu generieren, welcher wiederum ein Prädiktor für weitere depressive Episoden ist.

Depression und Stressanfälligkeit

Eine Reihe von Studien untersuchte die interindividuelle neuroendokrinologische Stressempfindlichkeit und –reaktivität von Gesunden (Berger et al., 1987; Singh et al., 1999; Negrão et al., 2000). Studien zur psychologischen Stressanfälligkeit sind rar. Ein Forschungsprojekt aus der Schweiz beschäftigte sich beispielsweise mit dem Einfluss von Persönlichkeitsvariablen auf die Ausschüttung von Cortisol (Gaab et al., 2003) und fand bei einer Stichprobe gesunder Probanden einen höheren Cortisolanstieg nach Darbietung eines sozialen Stressors, wenn im Vorfeld über eine höhere Stressvulnerabilität berichtet wurde. So konnte eine Brücke zwischen individueller Anfälligkeit für Stress und stressinduzierter neuroendokrinologischer Aktivität geschlagen werden. In einer aktuellen Studie zu den psychologischen Mechanismen von Antidepressiva wird postuliert, Depressionen seien mit einer erhöhten Stresssensitivität assoziiert. Depressive Patienten und solche Personen, die ein erhöhtes genetisches Risiko haben, würden im Vergleich zu Gesunden schon auf kleinere Lebensereignisse mit einem hohen Maß an negativem Affekt reagieren (Wichers et al., 2009). Die Autoren Belsky und Pluess beschreiben 2009 verschiedene Instanzen, die einen Einfluss auf die Stressanfälligkeit haben. Phänotypische Charakteristika, endo-

phänotypische Eigenschaften und spezifische Genfunktionen sollen dabei weniger die Rolle von Vulnerabilitäts- als vielmehr von sogenannten Plastizitätsfaktoren einnehmen. Plastizitätsfaktoren sind spezifische Faktoren, die bei entsprechend prädestinierten Individuen, aufgrund entsprechender genetischer, physiologischer oder persönlichkeitsbedingter Veranlagung dazu führen, dass Individuen empfindlicher, sowohl positiv als auch negativ, auf bestimmte Umwelteindrücke reagieren (Belsky & Pluess, 2009b).

Depression und Stresswahrnehmung

Es besteht seit mehreren Jahrzehnten Konsens in der Literatur, dass objektiver Stress bis zu einem gewissen Grad durch die Subjektivität der eigenen Wahrnehmung von Stress, der Stresswahrnehmung beeinflusst wird. 1983 kritisierte eine Arbeitsgruppe um Cohen, dass es dennoch keine Möglichkeit der validen psychometrischen Erfassung dieses wahrgenommenen Stresses gibt und entwickelte die *Perceived Stress Scale* (PSS), eine Skala für den wahrgenommenen Stress (Cohen et al., 1983). Es folgte eine ganze Reihe von Untersuchungen an nicht-klinischen Stichproben und obwohl bereits Cohen und Kollegen (1983) eine Skala zur Erfassung der Depressivität in ihrer Studie verwendeten und im Zusammenhang mit ihrer Skala betrachteten, spielte die Frage nach einer möglicherweise veränderten Stresswahrnehmung bei Patienten mit affektiven Störungen nur eine untergeordnete Rolle. Kuiper et al. (1986) fanden heraus, dass das Level an wahrgenommenem Stress den Zusammenhang zwischen Depressionen und negativen Lebensereignissen moderiert. Ist der wahrgenommene Stress hoch, so ist der Zusammenhang ausgeprägter. Eine Studie von Hewitt et al. (1992) beschäftigt sich mit der Untersuchung der Faktorenstruktur der PSS und ihrem Zusammenhang mit depressiven Symptomen in einer psychiatrischen Stichprobe. Sie extrahierten zwei Faktoren „*adaptationnal symptoms*“, Adaptationssymptome, und „*coping ability*“, Bewältigungsverhalten, und fanden heraus, dass es einen Zusammenhang mit der Depressivität gibt. Zu möglichen Geschlechtseffekten gibt es widersprüchliche Ergebnisse (Hewitt et al., 1992; Martin et al., 1995).

Eine Langzeitstudie an Studenten beschreibt vermehrt wahrgenommenen Stress als Prädiktor für einen Anstieg depressiver Symptome, allerdings konnte dieser Effekt nur für Frauen gefunden werden (Rosal et al., 1997). In einer weiteren Langzeitstudie die das dysfunktionale Bewältigungsverhalten von Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Zusammenhang von Stress und Depression untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Depressivität mehr wahrgenommenen Stress bedingt (Galaif et al., 2003). Ferner führen die Autoren aus, dass wahrgenommener Stress die Suche nach sozialer Unterstützung erhöht, was wiederum die Verwendung von aggressiven Bewältigungsversuchen (*anger coping*) verringert. Diese Zusammenhänge sind bei Frauen stärker ausgeprägt, als bei Männern.

Es finden sich in der Literatur bislang wenige Studien die das Thema Stresswahrnehmung bei depressiven im Vergleich zu remittierten Patienten hinreichend miteinander vergleicht (z.B. Bodenmann et al., 2001). Während sich remittierte Patienten hinsichtlich ihrer Bewältigungsressourcen nicht wesentlich von den schwach depressiven Patienten unterscheiden, gehen die schwerer Erkrankten weniger erfolgreich mit Stressbelastungen um. Die Schwere der Erkrankung korrelierte unter Stress signifikant positiv mit mehr Rumination, negativer Palliation und Rückzug. Darüber hinaus lässt sich beobachten, dass die Fähigkeit zur aktiven Problemlösung vermindert ist (Bodenmann et al., 2001).

Depression und chronischer Stress

Chronischer Stress geht mit einer erhöhten Prävalenz von körperlichen sowie psychischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen einher (vgl. 1.1.4). Auch scheinen depressive Patienten sowohl während ihrer Erkrankung als auch vor und zwischen den Episoden unter einem erhöhten Maß, insbesondere an interpersonellem Stress, zu leiden (vgl. 1.3.2). Die Frage, wie chronischer Stress mit depressiven Erkrankungen zusammenhängt, lässt sich analog zur allgemeinen Frage, ob Stress Auslöser oder Folge dieser Erkrankung ist stellen (z.B. Hammen, 1991). Die Augenscheinvalidität ist hoch. Systematische Untersuchungen bezüglich der psychologischen Komponenten sind auch in diesem Bereich rar. Dafür existieren eine Reihe neuro-

endokrinologischer Studien (z.B. Checkley, 1996; Pruessner et al., 2003). Pruessner und Kollegen (2003) berichteten als Nebenfund einer psychoneuroendokrinen Studie, dass die depressive Symptomatik sowie die Wahrnehmung von chronischem und akutem Stress positiv miteinander korrelieren. Breslau und Davis (1986) führen die Behinderung eines Kindes als Beispiel für chronischen Stress an und verglichen die Mütter dieser Kinder mit einer Kontrollgruppe. Die Mütter der behinderten Kinder hatten mehr depressive Symptome, litten jedoch nicht häufiger unter dem Vollbild einer Major Depression. Diejenigen, die unter einer Depression litten, berichten über einen früheren Beginn und über mehr Episoden als die Vergleichsgruppe. Eine ähnliche Untersuchung wurde mit körperlich beeinträchtigten Erwachsenen durchgeführt (Turner & Beiser, 1990). Der chronische Stress durch die Körperbehinderung war dabei ein signifikanter Risikofaktor sowohl für depressive Symptome als auch für das Auftreten einer Major Depression. Auch Hammen (2005) stellte in ihrer bereits erwähnten Übersichtsarbeit fest, dass chronischer Stress ein wichtigerer Prädiktor für Depressionen ist als akuter Stress.

1.3.3 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Die bisherigen Ergebnisse zum Thema Stress und Depression konzentrierten sich primär auf veränderte neuroendokrinologische Reaktionen, weniger auf akute oder chronische Stressoren. Psychologische Aspekte wie beispielsweise die Stresswahrnehmung oder Stressempfindlichkeit im Zusammenhang mit Depressionen spielen in der aktuellen Forschung ebenso eine untergeordnete Rolle wie veränderte Stressreaktionen bei remittierten oder teilremittierten depressiven Patienten. Zwar gibt es vereinzelte Untersuchungen dazu, dass sich beispielsweise die Art und Häufigkeit von Stressoren bei Depressiven und Nicht-Depressiven auch über das Ende der akuten Episode hinaus unterscheiden (Hammen, 1991; 2005) dennoch sind bislang kaum systematisch Zusammenhänge zwischen den verschiedenen neuroendokrinologischen und psychologischen Faktoren bei remittierten Patienten untersucht worden.

Die vorliegende Untersuchung hat das Ziel, herauszufinden, ob die Stressreaktivität von teilremittierten depressiven Patienten abweichend ist von der Stressreaktivität gesunder Kontrollprobanden. Hintergrund dieser Frage ist die Vermutung, dass eine veränderte Stressreaktivität ein möglicher Prädiktor für eine Reexazerbation oder erneute depressive Episoden sein könnte. Des Weiteren sollen Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen neuroendokrinen und psychologischen Stressoren erlangt werden.

In der vorliegenden Studie werden daher folgende Fragestellungen formuliert:

- Wie reagieren die Parameter Noradrenalin, Dopamin und Cortisol bei teilremittierten depressiven Patienten auf einen sozialen Stressor? Gibt es Unterschiede zu den neuroendokrinen Reaktionen bei einer gesunden Vergleichsgruppe?
- Unterscheiden sich teilremittierte depressive Patienten und gesunde Probanden bezüglich ihrer Stressanfälligkeit, Stresswahrnehmung bzw. ihrer Stressbewertung und hinsichtlich ihres Bewältigungsverhaltens?
- Gibt es Unterschiede bezüglich chronischen Stresses bei diesen beiden Gruppen?
- In wie weit sind die Reaktionsmuster der Katecholamine und der psychometrischen Parameter abhängig vom Schweregrad der Depression?
- Inwieweit gibt es Zusammenhänge zwischen den genannten neuroendokrinen und psychologischen Dimensionen?

Aus den vorliegenden Fragestellungen lassen sich zusammenfassend die nachfolgenden Hypothesen extrahieren:

Hypothese 1: Teilremittierte depressive Patienten zeigen eine veränderte neuroendokrinologische Reaktion auf soziale Stressoren und zwar unabhängig von der Ausprägung der Restsymptomatik.

Hypothese 2: Teilremittierte depressive Patienten sind stressanfälliger als gesunde Probanden.

Hypothese 3: Teilremittierte depressive Patienten haben Defizite in der Bewältigung sozialer Stressoren.

Hypothese 4: Teilremittierte depressive Patienten haben mehr relevante Stressoren und mehr chronischen Stress als gesunde Probanden.

2 MATERIAL UND METHODEN

In diesem Kapitel wird zunächst die untersuchte Stichprobe eingehend beschrieben (Kapitel 2.1), dann der Ablauf der Untersuchung mit Durchführung des TSST, der Fragebogenerhebungen sowie der Gewinnung von Blutproben dargestellt (Kapitel 2.2). Abschließend werden die Analysevorgänge für die neuroendokrinen Parameter detailliert erklärt (Kapitel 2.3).

2.1 STICHPROBE

2.1.1 STICHPROBENGEWINNUNG

Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte in den Jahren 2003 bis 2007. Die Gruppe der depressiven Patienten wurden auf den offenen allgemeinspsychiatrischen Stationen des LVR-Klinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf rekrutiert. Die Untersuchung fand nach einem Zeitraum von ca. sechs Monaten nach Entlassung im teilremittierten Zustand statt. Die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden bestand zum Teil aus Mitarbeitern der Klinik, die restlichen Probanden wurden über Ausgänge an Apotheken und über diverse Sportvereine im Raum Düsseldorf angeworben. Die Kontrollgruppe wurde bezüglich der Variablen Alter und Geschlecht mit der Experimentalgruppe parallelisiert.

Es erfolgte in einem persönlichen Vorstellungsgespräch eine ausführliche Aufklärung über die Studienbedingungen und den Datenschutz sowie den allgemeinen Ablauf des TSST. Die Studienteilnehmer mussten schriftlich ihre Einwilligung in die Studie bekunden. Als Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie erhielt jeder Proband ein Fahrgeld von 40 Euro.

2.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Das Alter der Teilnehmer betrug 18 bis 65 Jahre. Die gesamte Gruppe der Patienten erfüllte die Diagnose einer depressiven Störung gemäß ICD-10 (F33.4 und F33.0) (Dil-

ling & Freyberger, 2008). Die in der finalen Auswertung eingeschlossenen Patienten erfüllten die Kriterien einer rezidivierenden depressiven Störung und galten in den letzten Monate und während der Studienteilnahme entweder als leicht - oder als nicht mehr depressiv. Der Zeitpunkt des stationären Aufenthalts lag zum Zeitpunkt der Untersuchung etwa sechs Monate zurück. Es durfte eine depressive Rest- bzw. Residualsymptomatik bestehen, allerdings höchstens von geringer Schwere. Zusammengefasst bedeutete dies für die vorliegende Untersuchung, dass hinsichtlich des Remissionsgrades teilremittierte Patienten eingeschlossen wurden. Die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung erfolgte durch das ärztliche Personal der Klinik im Rahmen einer ausführlichen Exploration. Die Patienten wurden im Vorfeld regelmäßig ambulant weiterbehandelt und konnten im Verlauf beobachtet werden. Darüber hinaus wurde zur Verifizierung des ärztlichen Befunds und zur Vervollständigung der diagnostischen Einschätzung des Schweregrad der Depression zusätzlich das Becks-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al., 1995; vgl. 2.4.1) verwendet. Ausgeschlossen wurden Patienten mit mittelgradigen bis schweren depressiven Episoden und Patienten mit sonstigen psychischen Störungen. Weitere Ausschlusskriterien waren ernsthafte somatische Erkrankungen, die direkten Einfluss auf das Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierensystem nehmen könnten, und akute virale, bakterielle und parasitäre Infektionen sowie systemische Pilzerkrankungen, sonstige schwere somatische Erkrankungen wie Magen- und Darmgeschwüre, arterielle Hypertonie, Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Osteoporose, Eng- und Weitwinkelglaukom sowie erniedrigter Albumingehalt im Blut.

Ausgeschlossen waren ferner solche potentiellen Probanden, die unzureichend Deutsch sprachen, die Studienbedingungen nicht verstanden oder nicht in sie einwilligten.

2.1.3 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE

In der Experimentalgruppe (EG) befanden sich insgesamt 19 teilremittierte depressive Patienten, darunter 8 Frauen und 11 Männer. In der Kontrollgruppe (KG) befinden sich 19 gesunde Probanden, darunter 10 Frauen und 9 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug in der Experimentalgruppe 41,5 ($SD = 9.8$) Jahre, in der Kontrollgruppe 40,0 ($SD = 10.9$) Jahre.

Eine Übersicht der Einnahmehäufigkeiten von oralen Kontrazeptiva bei den Frauen (relevant vor allem für die Interpretation der neuroendokrinologischen Daten), von weiteren Medikamenten und die Auftretenshäufigkeiten von verschiedenen gesundheitlichen Problemen (unter anderem auch psychische Störungen) ist in Tabelle 2 dargestellt. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich wird, unterscheiden sich die beiden Gruppen erwartungsgemäß bezüglich der Häufigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme sowie bezüglich des Vorliegens von psychischen Störungen. Vier Teilnehmerinnen nahmen zum Untersuchungszeitpunkt eine orale Kontrazeption ein. Das Verhältnis der Raucher zu den Nichtraucher ist in beiden Gruppen ausgeglichen. Für Gesundheitsprobleme im Allgemeinen ist ein tendenzieller Unterschied feststellbar. In der Patientengruppe wurden dreizehn Personen psychopharmakotherapeutisch behandelt. Insgesamt zwölf Patienten nahmen eine antidepressive, ein Patient eine niederpotente antipsychotische, drei eine stimmungsstabilisierende und vier eine schlaffördernde Medikation ein (Tabelle 3).

Variable	EG	KG	<i>p</i> -Wert
Einnahme oraler Kontrazeptiva (Frauen)	1 (10%)	3 (30%)	.291
Regelmäßige Medikamenteneinnahme	13(68%)	2 (11%)	.000
Gesundheitsprobleme	8 (42%)	1 (6%)	.012
Raucher	10 (53%)	9 (47%)	.5
Organkrankheiten	1(5%)	0 (0%)	.5
Allergien	3 (16%)	3 (16%)	.67
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	2 (11%)	1 (5%)	.5

Tabelle 2: Übersicht zum Rauchverhalten, zur Medikamenteneinnahme und zu Gesundheitsproblemen, relative Häufigkeiten und Signifikanztest EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe

Behandelte Patienten (ED)	Medikation	Dosierung
1.	Jarsin (Hypericin)	300-0-300-0 mg
2.	Mirtazapin	0-0-0-15 mg
3.	Reboxetin	0-0-0-8 mg
4.	Venlafaxin	150-0-0-0 mg
5.	Sertralin	100-0-0-0 mg
	Trimipramin	0-0-0-100 mg
	Zopiclon	0-0-0-7,5 mg
6.	Venlafaxin	150-75-0-0 mg
7.	Fluoxetin	40-0-0-0 mg
8.	Reboxetin	4-0-0-0 mg
	Trazodon	200-0-0-0 mg
	Pipamperon	20-0-0-0 mg
	Zopiclon	0-0-0-7,5 mg
9.	Lithium	450-0-450-0 mg
	Zopiclon	0-0-0-7,5 mg
	Fluoxetin	20-0-0-0 mg
	Reboxetin	8-0-0-0 mg
10.	Mirtazapin	0-0-0-30 mg
11.	Sertralin	200-0-0-0 mg
	Zopiclon	0-0-0-7,5 mg
12.	Sertralin	100-0-0-0 mg
	Valproat	150-150-0-0 mg
	Zopiclon	0-0-0-7,5 mg
13.	Valproat	300-150-0-0 mg

Tabelle 3: Übersicht zur Psychopharmakotherapie der Experimentalgruppe

Die Messung des Depressionsschweregrades mithilfe des BDI ergibt für die Experimentalgruppe mit einem mittleren Skalenwert von 11.4 ($SD = 8.3$) eine leichte Ausprägung der Depression. Allerdings lässt die große Streuung der Werte zwischen 0 und 24 Skalenpunkten vermuten, dass einige Patienten durchaus noch unter klinisch relevanten ($BDI \geq 18$) depressiven Symptomen litten (Abbildung 3). In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass wir uns bei der Einschätzung des Schweregrades der Depression auf die diagnostische klinische Einschätzung der ärztlichen Kollegen berufen haben, die eine schwergradigere depressive Symptomatik bei den Patienten im ambulanten Setting nicht feststellen konnten. In der Kontrollgruppe war die depressive Symptomatik mit einem Mittelwert von 4.7 ($SD = 4.4$) Skalenpunkten signifikant schwächer ausgeprägt, als in der Experimentalgruppe, $t(34) = 3.014, p = .005$.

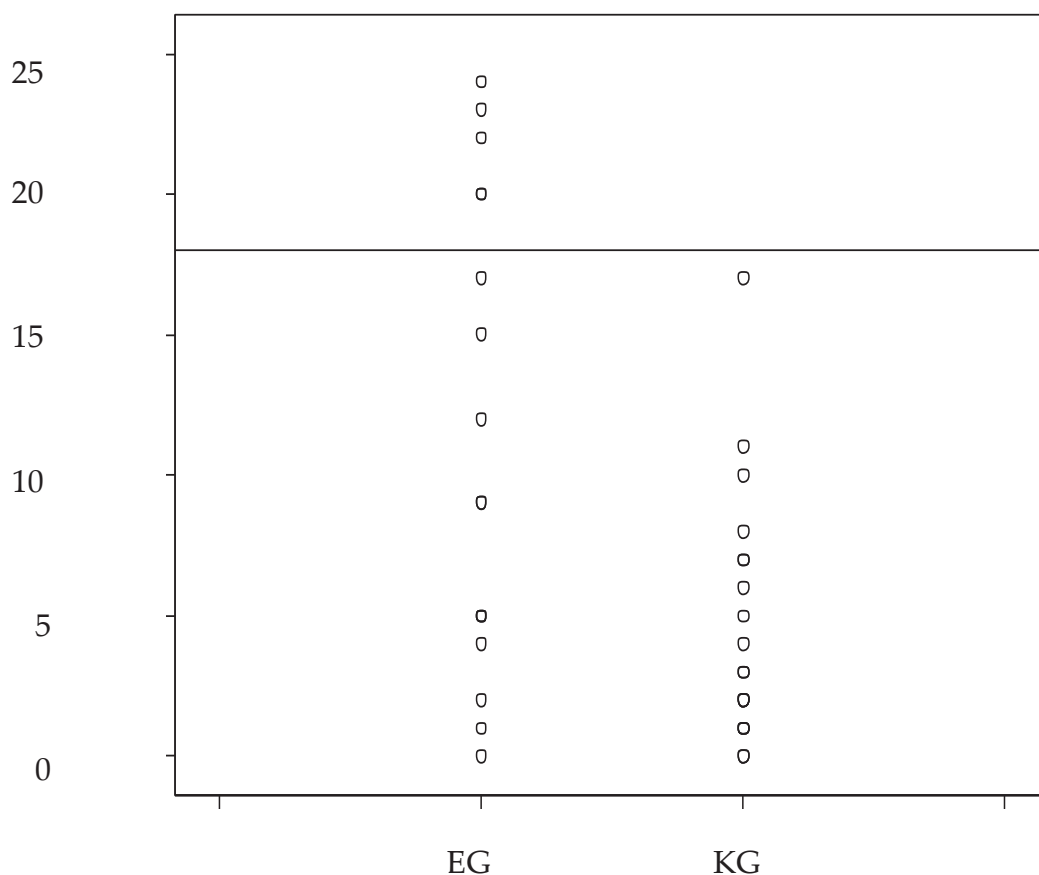


Abb. 3. Streuung der BDI-Werte im Gruppenvergleich (dargestellt in x-Achse sind EG: Experimentalgruppe und KG: Kontrollgruppe; y-Achse mit BDI-Score, Score-Range zwischen 0 und 24).

2.2 DURCHFÜHRUNG

2.2.1 ABLAUF DER UNTERSUCHUNG

Die Untersuchung fand in den Räumlichkeiten des LVR-Klinikums Düsseldorf - Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf statt. Die Probanden kamen einzeln zur Untersuchung.

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Probanden vom Versuchsleiter begrüßt. Nach einem kurzen Motivations- und Aufklärungsgespräch wurden sie gebeten, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Ihnen wurde ein peripherer Venenkatheter (Braunüle) gelegt, um sie für die notwendigen Blutentnahmen nicht mehrmals mit Einstichen belasten zu müssen.

Vor der Konfrontation mit dem Stressor wurden zunächst einige Fragen zur Soziodemographie sowie zum Gesundheitszustand, Medikamenteneinnahme und Nikotinkonsum beantwortet (Explorationsgespräch, vgl. 2.1.2). Weibliche Probandinnen wurden außerdem gefragt, ob sie orale Kontrazeptiva einnehmen. Der aktuelle Schweregrad der Depression unter den Probanden wurde mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck et al., 1995) erhoben. Anschließend füllten die Probanden drei weitere Selbstbeurteilungsbögen aus. Zur weiteren Bestimmung von Stimmung und Vigilanz füllten sie den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsbogen (MDBF; Steyer et al., 1994) aus, zur Erhebung der Stressreaktivität das Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit (MESA; Schulz & Schlotz, 1998) und zur subjektiven Einschätzung der bevorstehenden Bewerbungssituation die Primary Appraisal Secondary Appraisal Scale (PASA; Gaab et al., 2005).

Nach dieser ersten Fragebogenbatterie wurden die Probanden einem sozialen Stressor, dem TSST (näher beschrieben im nachfolgenden Kapitel 2.2.2) ausgesetzt. Vor dem Stresstest erhielten alle Versuchsteilnehmern ein Glas Apfelsaft (0,20 Liter), um mögliche Blutzuckerschwankungen in Folge des TSST zu verringern. Vor dem TSST wurden Blut- und Speichelproben entnommen (t-1 oder prä-Messung), weitere Probenentnahmen erfolgten unmittelbar nach Beendigung des TSST (t0), nach 10 Minuten

(t10), 20 Minuten (t20), 30 Minuten (t30), 45 Minuten (t45) und eine Stunde nach Beendigung des TSST (t60). Aus den Speichelproben erfolgte die Cortisolbestimmung, die Blutproben dienten zur Analyse von Dopamin- und Noradrenalinwerten (mehr zur Analyse der neuroendokrinen Parameter in Kapitel 2.3).

Um zu messen, wie die Probanden mit der Bewertungssituation umgegangen sind, gaben sie nach dem Stress-Test ihre persönliche Einschätzung der Situation zunächst auf visuellen Analogskalen (VAS) an. Außerdem füllten sie die Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten (SEBV; Ferring & Filipp, 1989) und das Trierer Inventar zum chronischem Stress (TICS; Schulz & Schlotz; 1999; Schulz et al., 2004) aus. Alle verwendeten Selbstbeurteilungsinstrumente werden in Kapitel 2.4 näher beschrieben.

2.2.2 DER TRIER SOCIAL STRESS TEST (TSST)

Der Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993) wurde an der Universität Trier zur Induktion von sozialem Stress entwickelt. Zentrales Element dieses Tests ist eine simulierte Bewerbungssituation, in welcher der Proband nach kurzer Vorbereitungszeit vor ein Gremium von zwei Ärzten oder Psychologen treten und frei sprechen muss. Konkret besteht der TSST aus vier Phasen. Begonnen wird der Test mit der Antizipationsphase, in die der Proband sich auf das Bewerbungsgespräch in der zweiten Phase vorbereiten muss, dann folgt die freie Rede im Bewerbungsgespräch selbst, gefolgt von einer seriellen Subtraktionsaufgabe und abschließend erfolgt die Phase der Nachbereitung.

Antizipationsphase: Der Proband wird durch den Versuchsleiter in die Situation eingeführt und gebeten, sich vorzustellen, er bewerbe sich für eine bestimmte freige-wordene Stelle in einem fiktiven Unternehmen. Die beiden Mitarbeiter, die das Gremium darstellen, werden als diejenigen vorgestellt, die über die Annahme der Bewerbung zu entscheiden haben. Des Weiteren wird dem Proband mitgeteilt, dass während der Bewerbungssituation Tonband- und Videoaufzeichnungen durch deutlich sichtbare Geräte gemacht werden. Im Rahmen dieser Studie wurden die Pro-

banden jedoch aus ethischen Gründen darüber in Kenntnis gesetzt, dass keine Video- und Tonbandgerätaufzeichnungen gemacht wurden. Nach dem Einführungsprozedere hat der Proband drei Minuten Zeit sich darüber Gedanken zu machen und die bevorstehende freie Rede vorzubereiten, wozu Notizen angefertigt werden dürfen. Das Gremium ist die ganze Zeit anwesend.

Bewerbungsgespräch/freie Rede: Nach Ablauf der Vorbereitungszeit wird der Proband gebeten, sich vor ein aufgestelltes Mikrofon zu stellen und mit der Rede zu beginnen, wofür ein zeitlicher Rahmen von fünf Minuten vorgesehen ist. Er wird solange nicht unterbrochen, bis er von selbst aufhört zu sprechen. In diesem Fall beginnt das Gremium, eine Reihe von standardisierten Fragen zu stellen. Diese Fragen beziehen sich auf die Bewerbungssituation und thematisieren schwerpunktmäßig positive Persönlichkeitsmerkmale.

Serielle Subtraktionsaufgabe: Im Anschluss an das Bewerbungsgespräch wird der Proband gebeten, die Zahl 17 seriell von 2043 möglichst schnell und fehlerfrei zu subtrahieren. Bei jedem Rechenfehler wird der Proband von dem Gremium gebeten erneut mit der Subtraktion bei der Zahl 2043 zu beginnen. Nach fünf Minuten wird die Aufgabe abgebrochen. Nach dieser Aufgabe wird der Proband entlassen und vom Versuchsleiter abgeholt.

Nachbereitung: Nachdem die bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnten Fragebögen, die sich unmittelbar auf die Stresssituation und den Umgang mit selbiger beziehen, ausgefüllt worden sind, erfolgt eine ausführliche Nachbesprechung der Bewerbungssituation mit beiden als Gremium vorgestellten Assistenten des Versuchsleiters. Viele Probanden erleben sich selbst erfahrungsgemäß als wenig erfolgreich. Darum haben sie hier die Möglichkeit, den Assistenten eine Rückmeldung über ihr persönliches Erleben der Situation zu geben. Die Assistenten wiederum klären die Probanden darüber auf, dass es im Normalfall niemandem gelingt, sich in der Laborsituation vollkommen souverän zu verhalten und nicht nervös zu wirken. Außerdem erklären sie dem jeweiligen Probanden, dass die Rechenaufgabe bewusst zu schwer gewählt ist, um sie unter Zeitdruck fehlerfrei zu lösen.

2.3 ANALYSE DER NEUROENDOLOKRIKOLOGISCHEN PARAMETER

2.3.1 ANALYSE DES CORTISOLS

Die Quantifizierung von Cortisol erfolgte mittels Speichelproben. Für die Speichelsammlung wurden Speichelsalivetten der Firma Sarstedt verwendet. Zur Abnahme des Speichels wurde der Wattebausch einer Salivetteneinheit von den Probanden für etwa eine Minute im Mund aufgenommen. Der so bespichelte Wattebausch wurde anschließend in die Salivetteneinheit zurückgelegt und die Probe bis zur Quantifizierung des Cortisols bei -75 °C gelagert.

Zur Gewinnung des Speichels für die Quantifizierung des Cortisols wurden die Salivetten aufgetaut und für zehn Minuten bei 3000 g (4 °C) zentrifugiert. Die jetzt klare Speichelflüssigkeit wurde abgenommen und direkt für den Lumineszenz-Immunoassay (LIA) verwendet. Bis zur Durchführung des LIA wurden die Proben bei 4 °C aufbewahrt. Zur Quantifizierung des freien Cortisols wurde der LIA RE52611 der Firma IBL-International (Hamburg) verwendet. Hierzu wurden jeweils 20 µl der Standardlösung und Probandenprobe auf eine 96-Well-Mikrotiterplatte nach Anleitung der Herstellerfirma entwickelt. Die emittierte Lumineszenz, als Maß der im Speichel enthaltenen Menge an Cortisol, wurde mit dem MPL-1 Lumimeter der Firma Berthold gemessen. Die emittierte Luminezenzmenge steht hierbei im umgekehrten Verhältnis zur Cortisolkonzentration.

Die Intra-Assay-Präzision des LIA wird vom Hersteller mit 3,2% bis 6,4% und die Inter-Assay-Präzision zwischen 6,2% und 9,1% angegeben. Die Nachweisgrenze des Tests ist mit 0,015 µg/dl festgelegt und die Wiederfindungsrate mit $99,2 \pm 5,04\%$ angegeben.

2.3.2 QUALIFIZIERUNG DER KATECHOLAMINE NORADRENALIN UND DOPAMIN IN SERUMPROBEN MITTELS HPLC

Die Blutentnahme erfolgte mit Serummonovetten (Sarstedt), die nach dem Aufziehen des Blutes sofort nach der Abnahme für mindestens 30 Minuten auf Eis gelagert wur-

den. Für die Abtrennung der Serumphase wurden die Monovetten bei 3000 g für 10 Minuten zentrifugiert und der Serumüberstand bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren.

Die Aufreinigung und Anreicherung des Dopamins und Noradrenalins (im Folgenden zusammenfassend als Katecholamine bezeichnet) aus den Serumproben erfolgten über die Adsorption an Aluminiumoxid (Methode modifiziert nach Eriksson und Persson, 1982). Hierzu wurde jeweils 1 ml Serum mit 30 μl einer 50 mM GSH-Lösung, 30 μl einer 300 mM EDTA-Lösung und 10 μl des internen Standards (DHBA, 1 mg/ml 0,1 M HCL) vermischt. Nach der Zugabe von 20 mg Aluminiumoxid (Al_2O_3 aktiviert, saurer Typ 504 C, Brockman I) und von 100 μl eines 1 M Tris-/HCL-Puffers (pH 8.6) zur Al_2O_3 -Adsorption der Katecholamine wurde die Suspension für 15 Minuten bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ robust geschüttelt. Die Proben wurden dem Schüttler entnommen und der Überstand nach dem Absetzen der Al_2O_3 -Katecholphase verworfen. Es folgte ein Waschschrift 100 mM mit Tris-/EDTA-Puffer, der noch zwei Mal wiederholt wurde. Anschließend erfolgte die Al_2O_3 -Freisetzung der Katecholamine durch Zugabe von 150 μl einer 0.05 M Zitronen-/ (0.2 M) Perchlorsäurelösung, wobei nach kurzem Anschütteln und Sedimentation des Al_2O_3 ein klarer Überstand abgenommen werden konnte. In 50 μl dieser Lösung wurden die Katecholamine analysiert.

Die Quantifizierung der Katecholamine erfolgte durch die Methode der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und elektrochemische Detektion (DECADE, Antec). Das Analysat wurde über eine Stahlsäule (250 x 4,6 mm), die mit Inertsil (ODS-3, 3 μm) gepackt worden war, bei einem Lösemittelfluss von 1 ml/min aufgetrennt. Als mobile Phase wurde eine wässrige Lösung mit 50 mM Natriumdihydrogenphosphat, 0,83 mM 1-Octansulfonsäure und 0,22 mM EDTA verwendet (pH-Wert 3,8), der ein organischer Anteil von 10% Methanol und 3,5% Acetonitril (organisches Lösungsmittel welches den Nitrilen angehört) zugesetzt worden war. Zur Detektion des Dopamins wurde am elektrochemischen Detektor ein Vorpotential von 800 mV angelegt.

Zur Kalibration der Katecholamine wurden Konzentrationen von 0,061 bis 4 ng/ml eingesetzt. Die Wiederfindungsrate lag für 0,5 ng/ml Dopamin und für 0,01 ng/ml

Noradrenalin zwischen 74% und 80%. Die Intraassay- und Interassay-Variationskoeffizienten wurden fürs Dopamin mit 11,6% und 8,9% und fürs Noradrenalin mit 11,6% bzw. 9,1% berechnet.

2.4 PSYCHOMETRISCHE DATENERHEBUNG

2.4.1 BECK DEPRESSION INVENTAR (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (Beck et. al, 1995) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das seit über 30 Jahren international weit verbreitet ist und vielfältig eingesetzt wird, um den Schweregrad von depressiven Symptomen zu erfassen. Der aus 21 Items bestehende Fragebogen lässt sich innerhalb einer Bearbeitungsdauer von zehn Minuten ausfüllen und gewährt einen guten Einblick in die allgemeine subjektive depressive Symptomatik.

Sowohl die Reliabilität (abhängig von der Stichprobe zwischen $\alpha = .73$ und $\alpha = .95$) als auch die Validität (Korrelation mit anderen Selbstbeurteilungsskalen bei depressiver Symptomatik $r = .76$) sind sehr zufrieden stellend, deutsche Normwerte liegen vor.

2.4.2 MEHRDIMENSIONALER BEFINDLICHKEITSBOGEN (MDBF)

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsbogen (Steyer et al., 1994) ist ein zustandsdiagnostisches Instrument zur Erfassung der aktuellen psychischen Befindlichkeit. Befindlichkeit wird hierbei von den Autoren als psychophysischer Zustand des Individuums definiert, der das momentane innere Erleben und subjektive Empfinden kennzeichnet. Die insgesamt 32 Items bilden drei bipolar konzipierte Stimmungsdimensionen: Gehobene versus gedrückte Stimmung, Wachheit versus Schläfrigkeit, und Ruhe versus Unruhe.

Die Objektivität in Durchführung und Auswertung wird durch die Fragebogenform mit geschlossenen Antwortvorgaben sichergestellt. Die Kennwerte für Reliabilität

und Stabilität erfüllen die Anforderungen für veränderungssensitive Messungen: eine relativ niedrige Stabilität bei hoher Reliabilität.

Die insgesamt 32 Items umfassende Langform besteht aus zwei parallel verwendbaren Kurzformen A und B mit jeweils 16 Items, die aus Effizienzgründen auch in dieser Untersuchung verwendet wurden.

2.4.3 MESSINSTRUMENT ZUR ERFASSUNG VON STRESSANFÄLLIGKEIT (MESA)

Das Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit (Schulz & Schlotz, 1998) besteht aus insgesamt 36 Items, die sich in sechs Subskalen aufgliedern: Empfindlichkeit gegenüber Misserfolg, Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung, Toleranz gegenüber sozialen Konflikten, Empfindlichkeit gegenüber Kritik, Toleranz gegenüber Unsicherheit und Erholungsfähigkeit. Außerdem gibt es einen Gesamtskalenwert.

2.4.4 PRIMARY APPRAISAL SECONDARY APPRAISAL SCALE (PASA)

Bei der *Primary Appraisal Secondary Appraisal Scale* (Gaab et al., 2005) handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung kognitiver Bewertungsprozesse von antizipierten Stresssituationen. Der 35 Items umfassende Fragebogen besteht aus insgesamt sieben Skalen: Neuheit, Ambiguität, Relevanz, Herausforderung, spezifisches Selbstkonzept und spezifische Kontrollüberzeugung.

2.4.5 VISUELLE ANALOGSKALEN (VAS)

Es wurde ein Fragebogen bestehend aus acht visuellen Analogskalen für diese Untersuchung zusammengestellt (siehe Anhang). Die Probanden konnten auf einer jeweils 100 mm langen Linie die Ausprägung der folgenden Aussagen jeweils von 0 „trifft überhaupt nicht auf mich zu“ bis 100 „trifft voll und ganz auf mich zu“ bewerten.

1. Die vorangegangene Situation habe ich vorher anders eingeschätzt bzw. bewertet.

2. Ich wusste, was ich zu tun hatte, um den Verlauf der Situation zu beeinflussen.
3. Ich empfand die Situation als Herausforderung.
4. Ich bin mit dem Ausgang der vorangegangenen Situation zufrieden.
5. Ich konnte durch mein Verhalten den Verlauf der vorangegangenen Situation beeinflussen.
6. Die Situation wirkte bedrohlich auf mich.
7. Es war für mich wichtig, die Situation gut zu meistern.
8. Die Situation war stressig für mich.

2.4.6 SKALA ZUR ERFASSUNG VON BEWÄLTIGUNGSVERHALTEN (SEBV)

Die Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten (Ferring & Filipp, 1989) ist ein Testverfahren um zu überprüfen, inwieweit die Probanden durch den TSST wirklich gestresst wurden. Die Fragen beziehen sich demnach jeweils auf die gerade erlebte Situation. Das eigentliche Inventar umfasst zwei Skalen mit jeweils zwölf Items: emotionszentriertes und problemorientiertes Bewältigungsverhalten. Ihnen vorgeschaltet wurden vier Items, mit einer jeweils vierstufigen Skala, auf denen die eben durchlebte Situation beurteilt werden musste:

1. 1 „eher angenehm“ bis 4 „äußerst unangenehm“
2. 1 „sehr große Bedeutung“ bis 4 „sehr geringe Bedeutung“
3. 1 „Ich hatte den Ablauf der Dinge jederzeit fest im Griff“ bis 4 „Ich stand dem Ablauf der Dinge ohnmächtig gegenüber“
4. 1 „sehr anspornend“ bis 4 „sehr lähmend“

2.4.7 TRIERER INVENTAR ZUR ERFASSUNG VON CHRONISCHEM STRESS (TICS)

Das Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress in seiner ersten Fassung (Schulz & Schlotz, 1999) ist ein 39 Items umfassendes Instrument zur Messung des individuellen Stresserlebens. Insgesamt werden sechs Bereiche abgedeckt, nämlich

Arbeitsüberbelastung, Arbeitszufriedenheit, soziale Belastung, Fehlen sozialer Anerkennung, chronische Besorgnis und belastende Erinnerungen.

Für die aktuelle, dritte Version des Inventars (Schulz et al., 2004) liegen mittlerweile erste Normwerte vor. Erste Validierungsstudien deuten auf eine gute externe Validität mit anderen akuten und überdauernden Stressmaßen hin. Das einfach anwendbare Instrument eignet sich sowohl für den Einsatz in gesunden wie auch in klinischen Stichproben.

2.5 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 12.0). Alle Ergebnisse werden zunächst deskriptiv unter Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen (*SD*) dargestellt. Für die neuroendokrinen Daten werden zusätzlich sogenannte $\Delta_{\max}$ -Werte berechnet, sie beschreiben die maximale Differenz zwischen dem Baselinewert ($t-1$) und den anderen Werten (t_0 bis t_{60}). Bei der inferenzstatistischen Analyse der neuroendokrinen Daten wurde zunächst jeweils eine zwei faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei hatte der erste Faktor „Messzeitpunkt“ sieben Abstufungen ($t-1$, t_0 , t_{10} , t_{20} , t_{30} , t_{45} , t_{60}), der zweite Faktor „Gruppe“ hatte zwei Ausprägungen (Experimentalgruppe, Kontrollgruppe). Die $\Delta_{\max}$ -Werte sowie alle Werte aus der psychometrischen Datenerhebung wurden mittels t -Test für unabhängige Stichproben auf Gruppenunterschiede geprüft. Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern wurden mithilfe von Korrelationsanalysen (Pearson-Korrelationen) untersucht.

2.6 ETHIKVOTUM

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit psychisch erkrankten Patienten die in vollem Umfang einwilligungs- und aufklärungsfähig sind. Alle Teilnehmer können den Nutzen bzw. das Risiko einer Teilnahme an der Studie abwägen. Die Studie wurde unter der Studien-Nr. 1777 von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30.03.2001 im Umlaufverfahren geprüft und beur-

teilt. Von Seiten der Ethikkommission bestanden keine grundsätzlichen ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

3 ERGEBNISSE

3.1. ERGEBNISSE FÜR NEUROENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER

In diesem Kapitel werden die Daten der drei neuroendokrinen Parameter Cortisol, Dopamin und Noradrenalin dargestellt und zwischen den Gruppen verglichen. In Abbildung 4 sind zunächst die Mittelwerte zu den jeweiligen Messzeitpunkten sowie die $\Delta_{\max}$ -Werte dargestellt.

Messzeitpunkt	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)		Dopamin (ng/ml)		Noradrenalin (ng/ml)	
	EG	KG	EG	KG	EG	KG
t-1	0.47 ± 0.24	0.46 ± 0.28	0.51 ± 0.40	1.30 ± 0.91	1.36 ± 2.55	1.00 ± 1.51
t0	0.47 ± 0.24	0.50 ± 0.30	0.50 ± 0.49	1.14 ± 0.86	1.66 ± 2.01	1.10 ± 1.12
t10	0.55 ± 0.34	0.59 ± 0.35	0.44 ± 0.45	1.29 ± 1.08	1.43 ± 2.52	0.92 ± 1.15
t20	0.62 ± 0.38	0.60 ± 0.27	0.46 ± 0.41	1.53 ± 1.09	1.38 ± 2.44	0.90 ± 1.08
t30	0.43 ± 0.23	0.51 ± 0.25	0.48 ± 0.43	1.29 ± 1.01	1.41 ± 2.10	0.86 ± 0.94
t45	0.42 ± 0.27	0.44 ± 0.23	0.44 ± 0.33	1.40 ± 1.03	1.55 ± 2.66	0.88 ± 0.88
t60	0.41 ± 0.20	0.33 ± 0.19	0.47 ± 0.41	1.24 ± 1.02	1.74 ± 2.78	0.96 ± 1.06
$\Delta_{\max}$	0.23 ± 0.33	0.24 ± 0.32	0.15 ± 0.32	0.35 ± 0.48	0.60 ± 0.58	0.16 ± 0.55

Tabelle 4: Neuroendokriner Parameter zu den einzelnen Messzeitpunkten sowie maximaler Anstieg ($\Delta_{\max}$), Mittelwerte und Standardabweichungen

3.1.1 CORTISOL

Betrachtet werden zunächst die Ergebnisse der Speichelcortisolmessung (vgl. Abbildung 4, Tabelle 4). In der Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte ein signifikanter Zeiteffekt gefunden werden, $F(6,18) = 7.981$, $p < .001$. Das heißt, es gab eine Veränderung der Messwerte aller Probanden im zeitlichen Verlauf. Darüber hinaus gab es jedoch weder einen Gruppeneffekt, $F(1,23) = .339$, $p = .566$ noch einen Interaktionseffekt, $F(6,18) = 1.043$, $p = .431$. Der maximale Cortisolanstieg betrug in der Experimentalgruppe $0.23 \mu\text{g/dl}$ ($SD = 0.33$) und unterschied sich signifikant von 0, $t(11)=2.454$, $p = .032$, in der Kontrollgruppe betrug er $0.24 \mu\text{g/dl}$ ($SD = 0.32$) und war

ebenfalls signifikant von 0 verschieden $t(17)=3.180$, $p = .005$. Die $\Delta_{\max}$ -Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, $t(28) = -.066$, $p = .948$.

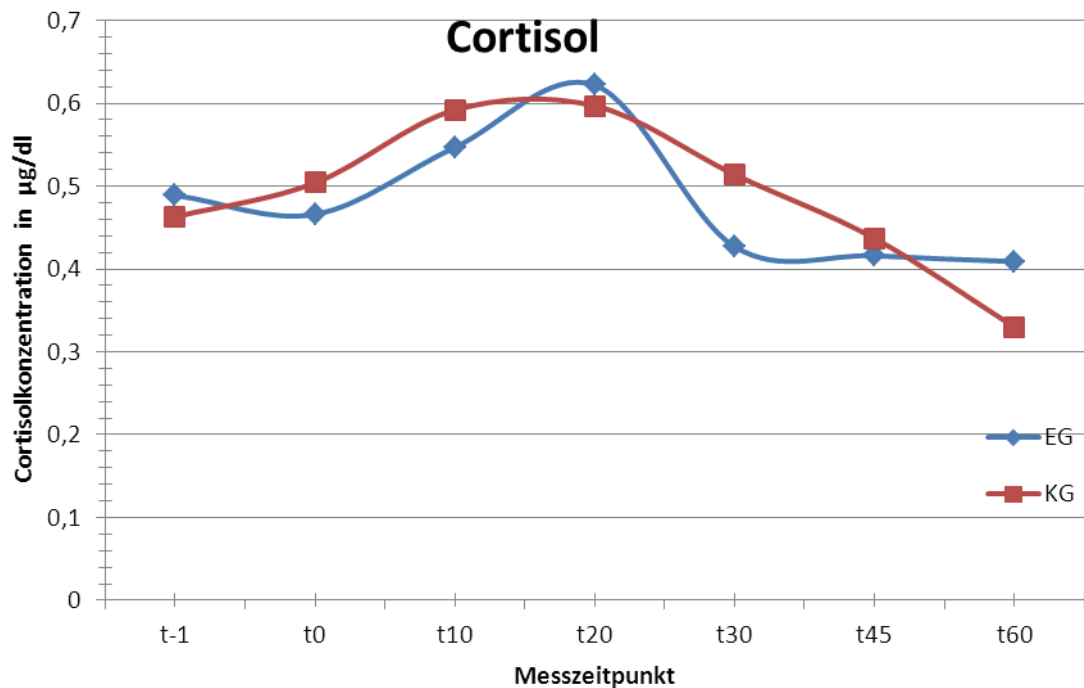


Abb. 4: Speichelcortisolwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe

3.1.2 DOPAMIN

Der Verlauf der Dopaminwerte ist deskriptiv in Abbildung 5 illustriert (vgl. auch Tabelle 4). Wie die deskriptiven Daten bereits vermuten lassen, gab es hier in der Varianzanalyse keinen signifikanten Zeiteffekt, $F(6,21) = .983$, $p = .461$, dafür aber einen signifikanten Gruppeneffekt, $F(1,26) = 5.904$, $p = .022$. Eine Interaktion wurde nicht gefunden. Die Dopaminwerte der Kontrollgruppe waren insgesamt höher als die der Experimentalgruppe. Die Gruppenzugehörigkeit hatte keinen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die Messwerte im zeitlichen Verlauf. Allerdings fiel bei der Betrachtung der $\Delta_{\max}$ -Werte auf, dass sich der mittlere Anstieg von 0.15 ng/ml ($SD = 0.32$) allenfalls tendenziell von null unterschied, $t(14) = 1.810$, $p = .092$. Etwas anders war dies in der Kontrollgruppe. Dort lag der durchschnittliche Dopaminanstieg mit 0.35 ng/ml ($SD = 0.48$) höher, und unterschied sich damit signifikant von null, $t(16) = 3.034$, $p = .008$. Dieser Unterschied war jedoch nicht so groß, als dass sich die beiden Mittelwerte signifikant voneinander unterschieden, $t(30) = -1.401$, $p = .171$.

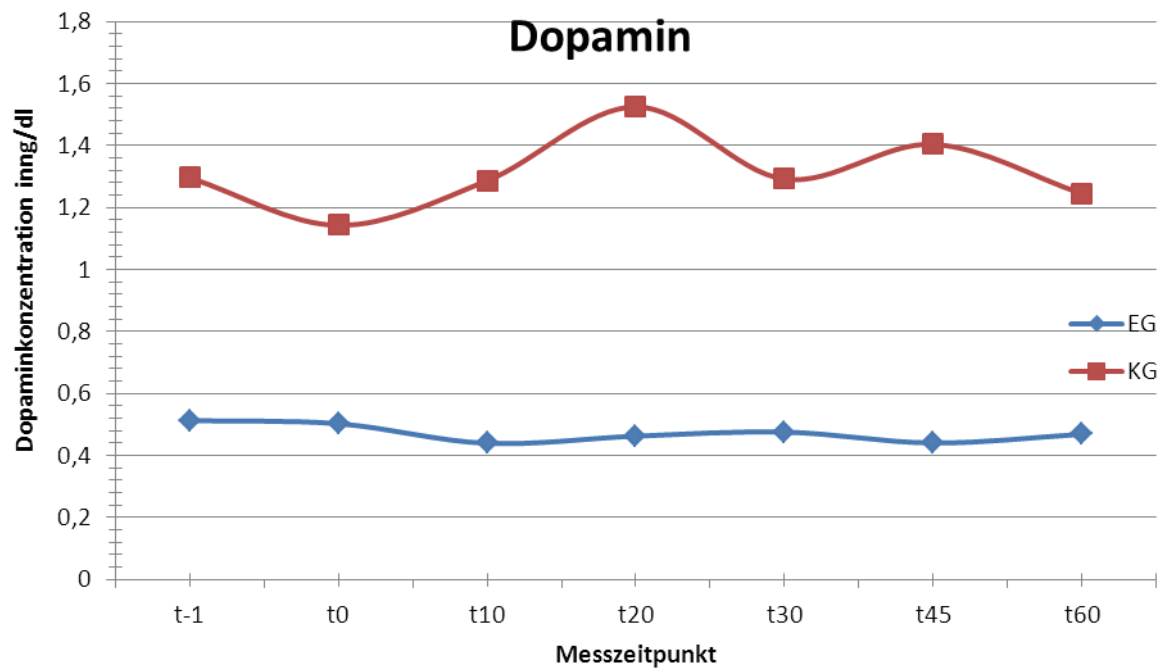


Abb. 5: Dopaminwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe

3.1.3 NORADRENALIN

Die Werte des Noradrenalins (Abbildung 6, Tabelle 4) veränderten sich über beide Gruppen hinweg signifikant im Laufe des Untersuchungszeitraums, $F(6,23) = 3.875$, $p = .008$. Auch wenn die Mittelwerte der Experimentalgruppe etwas größer waren, als die der Kontrollgruppe, so gab es dennoch keinen signifikanten Gruppeneffekt, $F(1,28) = .726$, $p = .402$. Ein Interaktionseffekt lag ebenfalls nicht vor, $F(6,23) = 1.187$, $p = .348$. Betrachtete man die $\Delta_{\max}$ -Werte, stellte man fest, dass der maximale Noradrenalinanstieg von 0.60 ng/ml ($SD = 0.58$) in der Experimentalgruppe hochsignifikant von null verschieden war, $t(14) = 3.952$, $p = .001$, während dies für den Anstieg von 0.16 ng/ml ($SD = 0.55$) in der Kontrollgruppe nicht der Fall war. Vergleich man die beiden Werte untereinander, so wurde auch dieser Unterschied signifikant, $t(31) = 2.231$, $p = .033$.

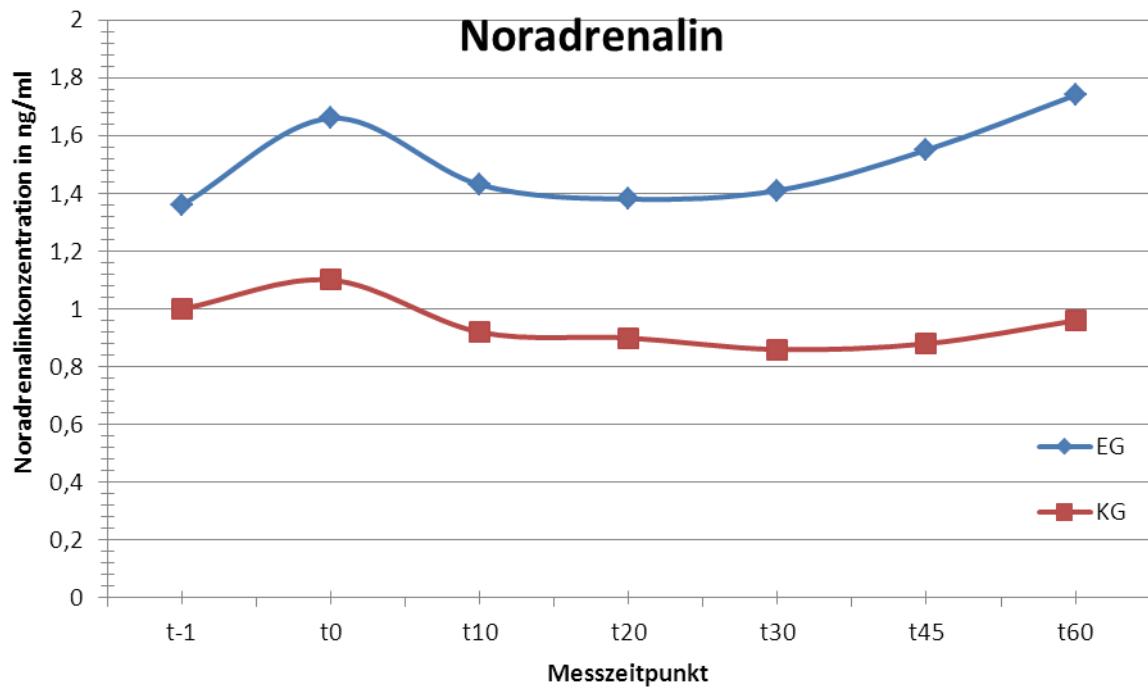


Abb. 6: Noradrenalinwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe

3.2 ERGEBNISSE FÜR PSYCHOMETRISCHE DATEN

3.2.1 MEHRDIMENSIONALER BEFINDLICHKEITSBOGEN (MDBF)

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsbogen (Abbildung 7) wurde eingesetzt, um über den BDI hinaus, der die reine depressive Symptomatik erfasst, weitere Informationen über das allgemeine psychische Befinden der Probanden zu erhalten. Auf der ersten Skala „gehobene vs. gedrückte Stimmung“ schien die Kontrollgruppe mit 28.87 ($SD = 5.17$) Skalenpunkten zunächst etwas besser abzuschneiden als die Experimentalgruppe mit 26.79 ($SD = 6.33$) Skalenpunkten. Der t -Test für unabhängige Stichproben zeigte allerdings, dass der etwas höhere Wert der Kontrollgruppe nicht statistisch bedeutsam war, $t(36) = -1.108$, $p = .275$. Auf der Skala „Wachheit versus Schläfrigkeit“ lagen die Daten mit 10.95 ($SD = 3.69$) Skalenpunkten in der Experimentalgruppe und 10.67 ($SD = 3.01$) Punkten in der Kontrollgruppe noch näher beieinander, $t(35) = .253$, $p = .802$. Ein ähnliches Ergebnis fand sich mit im Mittel 12.97 ($SD = 2.15$) und 12.71 ($SD = 2.26$) Skalenpunkte auf der Skala „Ruhe versus Unruhe“, $t(36) = .368$, $p = .715$.

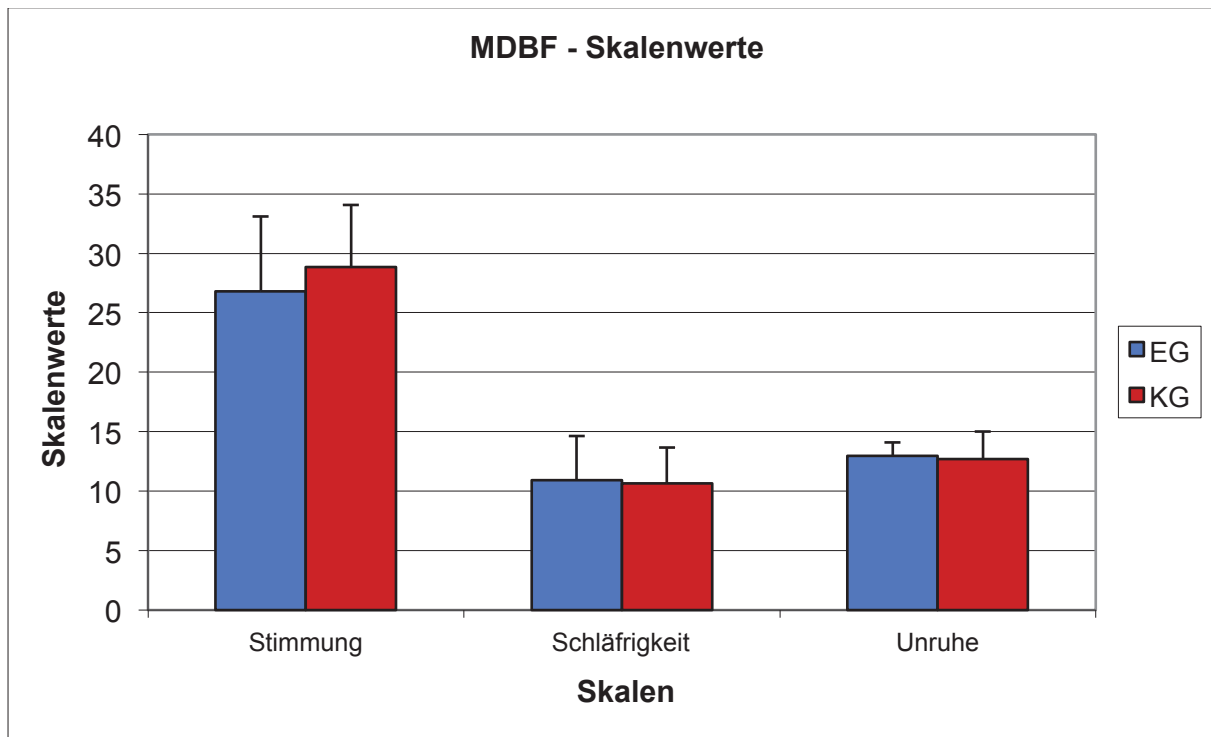


Abb. 7: Darstellung der Untersuchungsergebnisse des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsbogens, Mittelwerte, Standardabweichungen der Experimentalgruppe, dargestellt mit Fehlerbalken, (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)

3.2.2 MESSINSTRUMENT ZUR ERFASSUNG VON STRESSANFÄLLIGKEIT (MESA)

Das Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit misst auf sechs Subskalen und einer Gesamtskala verschiedene Aspekte der psychischen Belastbarkeit. Für den Gesamtsummenwert (Abbildung 8) erreichte die Experimentalgruppe mit einem Mittelwert von 75.00 ($SD = 8.60$) Skalenpunkten tendenziell höhere Werte als die Kontrollgruppe mit durchschnittlich 96.52 ($SD = 9.14$) Skalenpunkten, $t(36) = 1.901$, $p = .065$. Das bedeutete aber nicht, dass alle sechs Subskalen zwischen den beiden Gruppen trennten. Lediglich für die dritte Skala "Toleranz gegenüber sozialen Konflikten" zeigte der t -Test einen signifikanten Mittelwertsunterschied (vgl. Tabelle 5).

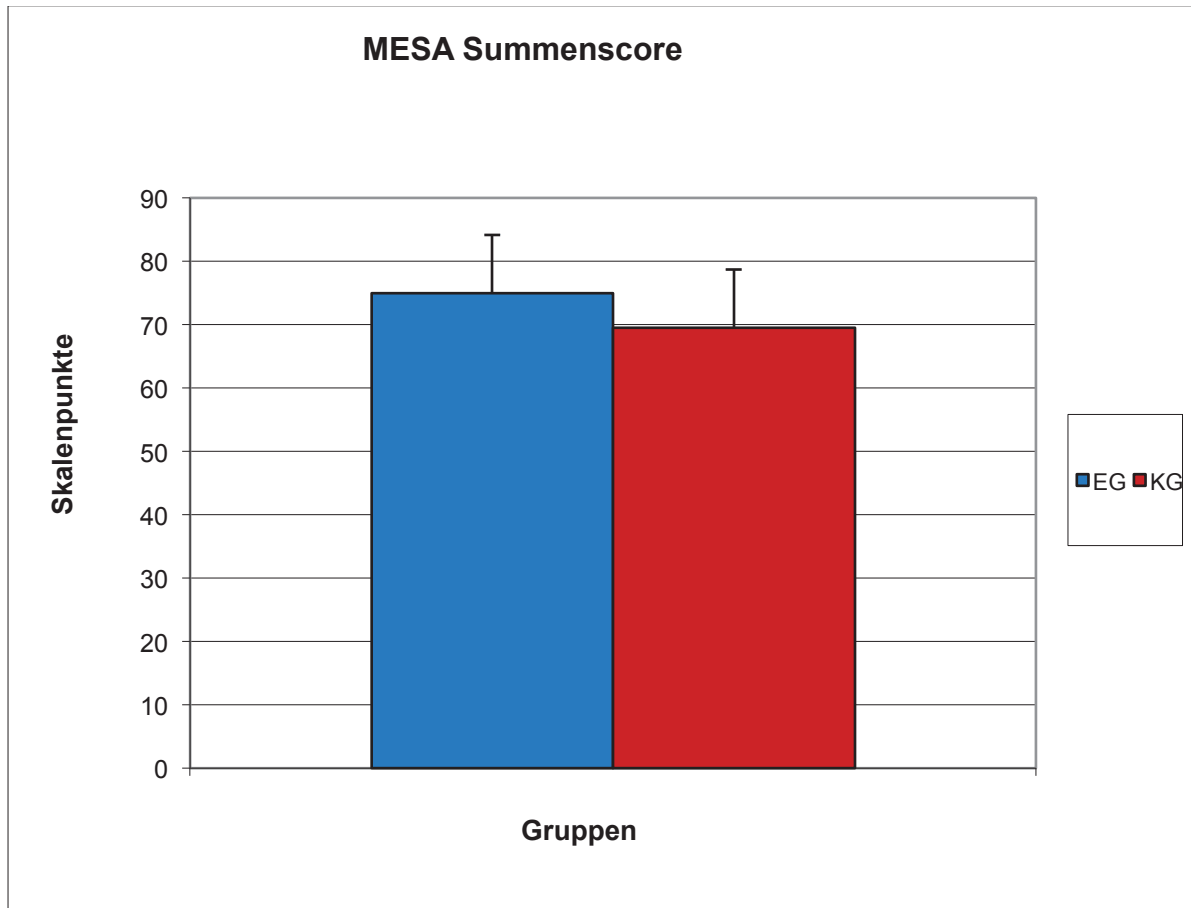


Abb. 8: MESA Summenscore – Mittelwerte mit Fehlerbalken, die die Standardabweichungen darstellen ($p = .065$), Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)

Skala	EG	KG	<i>t</i> -Test
Empfindlichkeit gegenüber Misserfolg	13.6 ± 1.1	13.8 ± 1.2	$t(36) = .709, p = .483$
Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung	13.1 ± 3.3	11.5 ± 2.4	$t(36) = 1.631, p = .112$
Toleranz gegenüber sozialen Konflikten	13.8 ± 2.1	12.1 ± 2.4	$t(36) = 2.443, p = .020$
Empfindlichkeit gegenüber Kritik	11.6 ± 1.5	11.2 ± 2.0	$t(35) = .601, p = .552$
Toleranz gegenüber Unsicherheit	12.8 ± 2.3	12.1 ± 2.2	$t(36) = 1.066, p = .293$
Erholungsfähigkeit	10.1 ± 2.2	9.4 ± 2.2	$t(36) = .967, p = .340$

Tabelle 5: MESA-Skalenwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Ergebnisse *t*-Test für unabhängige Stichproben

3.2.3 PRIMARY APPRAISAL SECONDARY APPRAISAL SCALE (PASA)

Die Skalenwerte sowie die Ergebnisse der *t*-Tests für unabhängige Stichproben der der Primary Appraisal Secondary Appraisal Scale sind in Tabelle 6 dargestellt. Für keine der sieben Subskalen gab es signifikante oder tendenzielle Gruppenunterschiede.

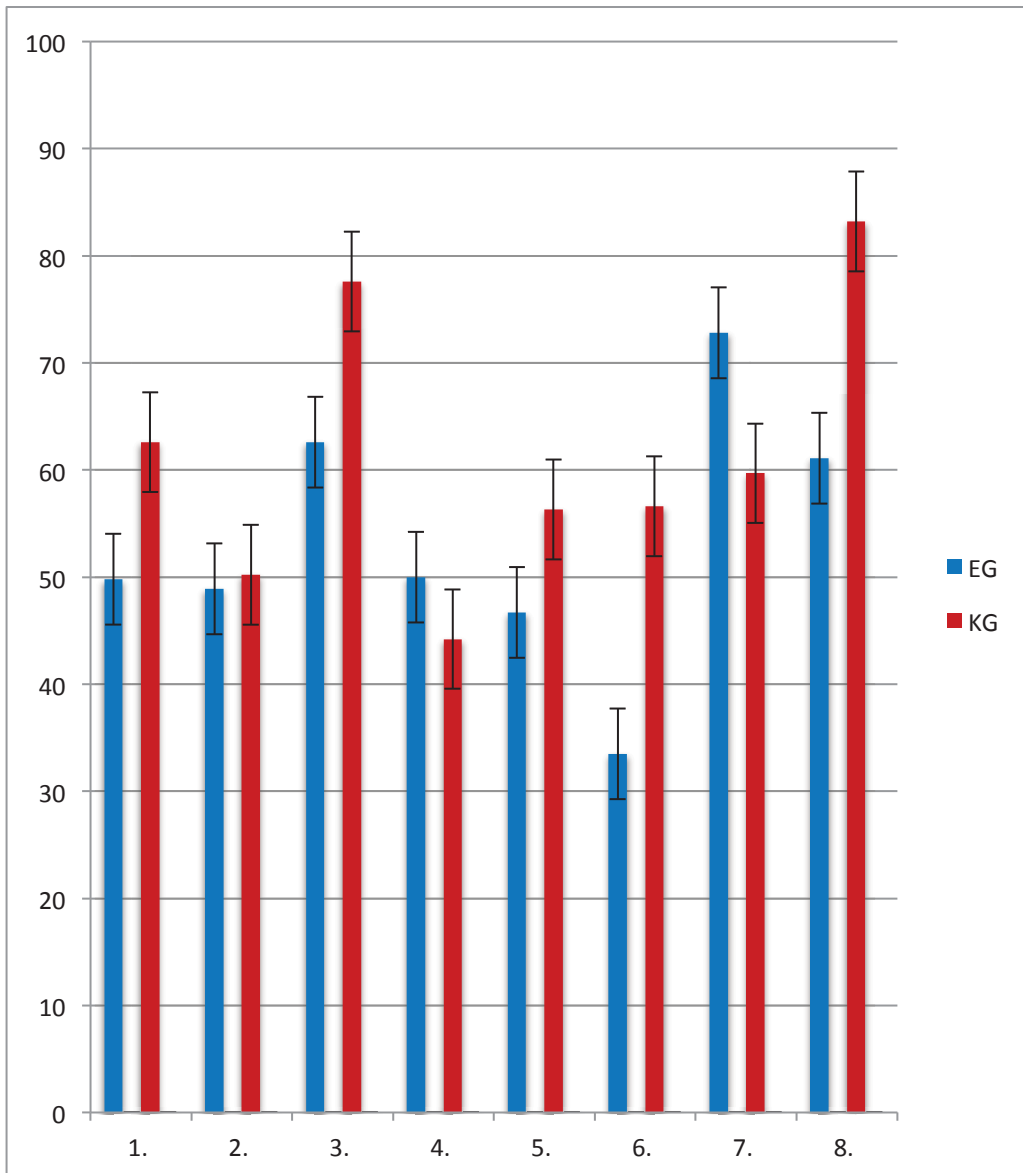
Skala	EG	KG	<i>t</i> -Test
Neuheit	19.25 ± 8.50	18.11 ± 3.14	$t(23) = .385, p = .704$
Relevanz	9.50 ± 2.71	8.47 ± 2.17	$t(35) = 1.276, p = .210$
Herausforderung	8.86 ± 2.28	10.13 ± 2.47	$t(20) = -1.217, p = .238$
Ambiguität	11.71 ± 5.90	12.13 ± 5.03	$t(20) = -.165, p = .870$
Bedrohung	9.59 ± 5.80	11.83 ± 3.86	$t(27) = -1.168, p = .253$
Spez. Selbstkonzept	33.92 ± 11.50	30.13 ± 7.70	$t(19) = .823, p = .420$
Spez. Kontrollüberzeugung	19.07 ± 7.45	20.63 ± 6.48	$t(20) = -.492, p = .628$

Tabelle 6: PASA Subskalen, Mittelwerte, Standardabweichungen und *t*-Test

3.2.4 VISUELLE ANALOGSKALEN (VAS)

Die visuelle Analogskala wurde unmittelbar nach dem Stress-Test von den Probanden ausgefüllt und gab ihre subjektive Einschätzung der vorausgegangenen Situation auf acht Items wieder. In Abbildung 9 sind neben den deskriptiven Werten auch die Ergebnisse der teststatistischen Analyse dargestellt. Daraus geht hervor, dass sich die beiden Gruppen lediglich bezüglich des Items „Stress“, $p = .003$ und „Bedrohlichkeit“, $p = .026$ signifikant voneinander unterschieden.

Die remittierten Depressiven bewerteten die Situation als weniger stressig als die gesunde Kontrollgruppe. Etwas Vergleichbares war bei dem Item „Bedrohlichkeit“ festzustellen, auch hier bewerteten die Patienten der Experimentalgruppe die Situation weniger bedrohlich als die Probanden der Kontrollgruppe.



1. Die vorangegangene Situation habe ich vorher anders eingeschätzt bzw. bewertet.
2. Ich wusste, was ich zu tun hatte, um den Verlauf der Situation zu beeinflussen.
3. Ich empfand die Situation als Herausforderung.
4. Ich bin mit dem Ausgang der vorangegangenen Situation zufrieden.
5. Ich konnte durch mein Verhalten den Verlauf der vorangegangenen Situation beeinflussen.
6. Die Situation wirkte bedrohlich auf mich.
7. Es war für mich wichtig, die Situation gut zu meistern.
8. Die Situation war stressig für mich.

Abb. 9: Visuelle Analogskalen 1 bis 8 auf der x-Achse. Dargestellt sind die Mittelwerte der Summenscores; die Fehlerbalken geben die Standardabweichung (SD) an. EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe. Darunter befinden sich die Items 1 bis 8 mit entsprechenden subjektiven Einschätzungen.

3.2.5 SKALA ZUR ERFASSUNG VON BEWÄLTIGUNGSVERHALTEN (SEBV)

Die Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten, umfasst zwei Subskalen deren Werte in Abbildung 10 illustriert sind. Die erste der beiden Skalen befasste sich mit dem emotionszentriertem Bewältigungsverhalten, die Mittelwerte waren mit 31.6 ($SD = 7.7$) in der Experimentalgruppe und 31.0 ($SD = 7.1$) Skalenpunkten in der Kontrollgruppe nahezu identisch, $t(34) = .232$, $p = .818$. In der zweiten Skala „problemorientiertes Bewältigungsverhalten“ betrugen die Mittelwerte 40.3 ($SD = 7.7$) und 42.3 ($SD = 9.3$) und unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant voneinander, $t(34) = -.683$, $p = .499$.

Zusätzlich zu diesen beiden Skalen wurden dem eigentlichen SEBV-Fragebogen noch vier Einzelitems vorgeschaltet. Die beiden Gruppen schätzten die Situation mit 2.4 ($SD = 1.0$) Skalenpunkten in der Experimentalgruppe vs. 2.2 ($SD = 1.1$) Skalenpunkten in der Kontrollgruppe als ähnlich unangenehm ein, $t(34) = .641$, $p = .526$. Das Gleiche galt für die Bedeutsamkeit der Situation, die mit 2.6 ($SD = 0.7$) vs. 2.7 ($SD = .9$) Skalenpunkten, $t(34) = -.621$, $p = .539$ nicht signifikant unterschiedlich bewertet wurde. Auch schätzen beide Gruppen ihre Handlungsfähigkeit mit 2.6 ($SD = 0.7$) vs. 2.8 ($SD = 0.7$) Skalenpunkten, $t(34) = -.928$, $p = .360$ und den anspornenden Charakter der Situation mit 2.4 ($SD = 0.8$) vs. 2.3 ($SD = 0.4$), $t(34) = .206$, $p = .838$ nicht signifikant unterschiedlich ein.

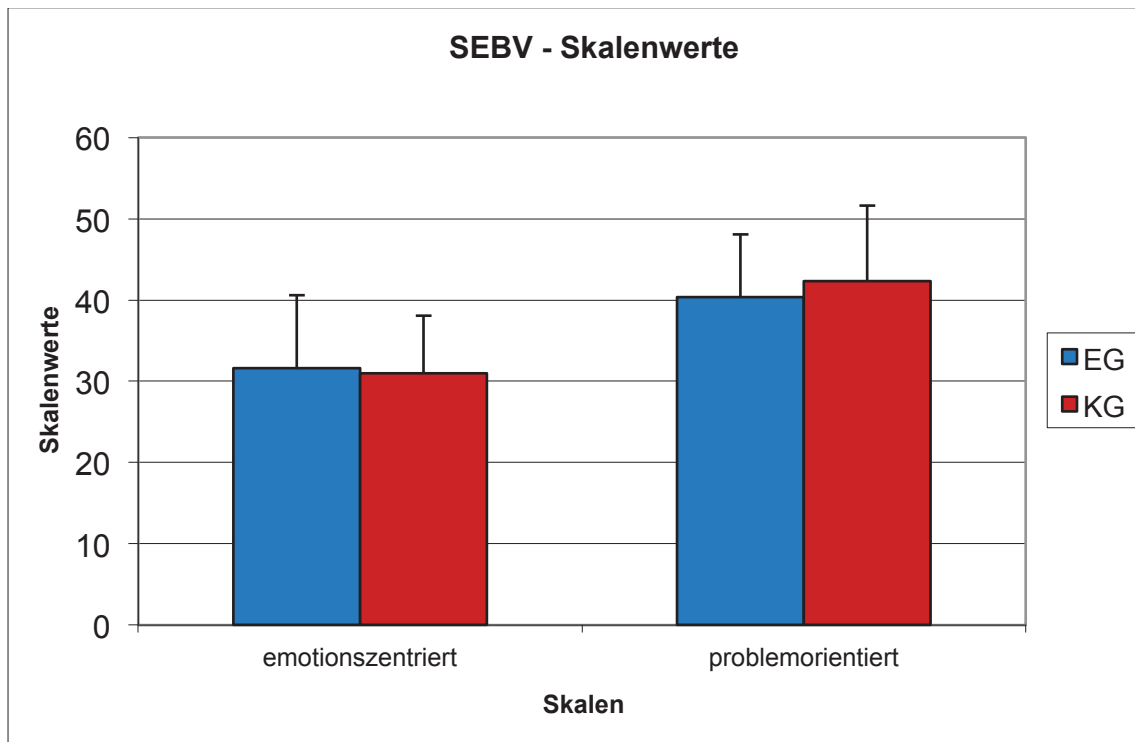


Abb. 10: Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten, Mittelwerte mit Fehlerbalken, welche die Standardabweichung der beiden Hauptskalen darstellen, EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe

3.2.6 INVENTAR ZUR ERFASSUNG VON CHRONISCHEM STRESS (TICS)

Die Ergebnisse der sechs Subskalen des Trierer Inventars zur Erfassung von chronischem Stress sind in Abbildung 11 dargestellt, sie zeigten ein heterogenes Bild. Bezüglich der Subskala „Sorgen“ unterschieden sich die beiden Gruppen voneinander. Der Wert der Experimentalgruppe war signifikant höher als der der Kontrollgruppe, $t(35)=2.135$, $p = .040$. Auch in der Subskala „belastende Erinnerungen“ hatten die Patienten der Experimentalgruppe signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden, $t(35) = 2.297$, $p = .028$. Auf den übrigen Skalen unterschieden sich die Gruppen nicht. Aus Gründen der Vollständigkeit sind alle Mittelwerte und Ergebnisse der Paarvergleiche in Tabelle 7 dargestellt.

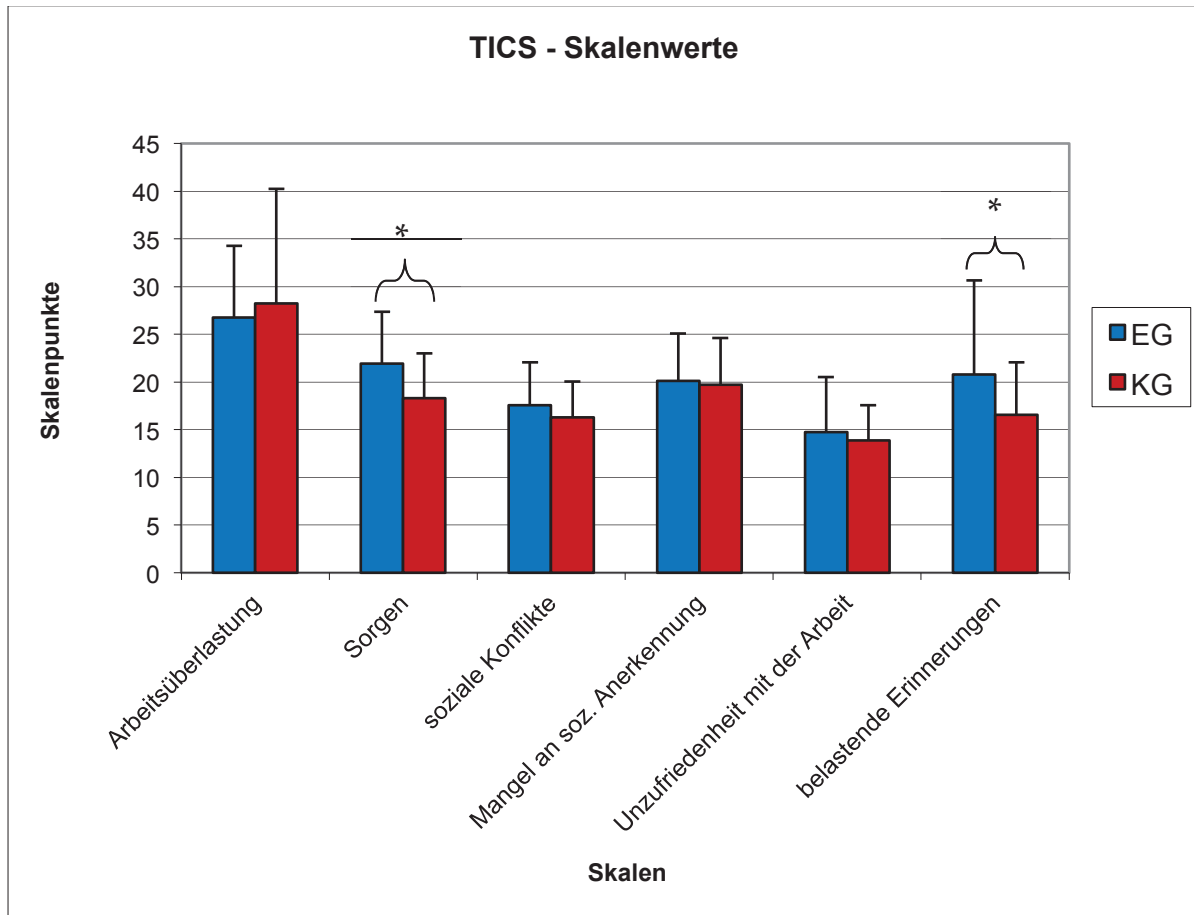


Abb. 11: Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress, Mittelwerte und Standardabweichungen der Subskalen, Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) (* $p < .05$)

Skala	EG	KG	t-Test
Arbeitsüberlastung	26.8 ± 7.5	28.2 ± 12.0	$t(35) = -.433, p = .668$
Sorgen	21.9 ± 5.4	18.4 ± 4.7	$t(35) = 2.135, p = .040$
Soziale Konflikte	17.6 ± 4.5	16.3 ± 3.7	$t(34) = .936, p = .356$
Mangel an sozialer Anerkennung	20.1 ± 4.0	19.7 ± 4.9	$t(33) = .422, p = .790$
Unzufriedenheit mit der Arbeit	14.7 ± 5.0	13.8 ± 3.6	$t(35) = .614, p = .543$
Belastende Erinnerungen	20.8 ± 5.8	16.5 ± 5.5	$t(35) = 2.297, p = .028$

Tabelle 7: TICS Subskalen, Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Test

3.3 LEISTUNGEN IN DER TSST-RECHENAUFGABE

Die Leistung während der Rechenaufgabe des TSST lässt sich – im Gegensatz zur Leistung im Bewerbungsgespräch selbst – leicht quantifizieren. Jedes Mal, wenn falsch gerechnet wurde, musste der/die jeweilige ProbandIn erneut mit der Subtraktionsaufgabe beginnen. Dabei benötigten die Patienten der Experimentalgruppe tendenziell weniger Versuche, nämlich im Mittel 4.1 ($SD = 1.8$) im Vergleich zur den Kontrollprobanden mit durchschnittlich 6.9 ($SD = 3.7$) Versuchen, $t(20) = -1.900$, $p = .072$ (Abbildung 12).

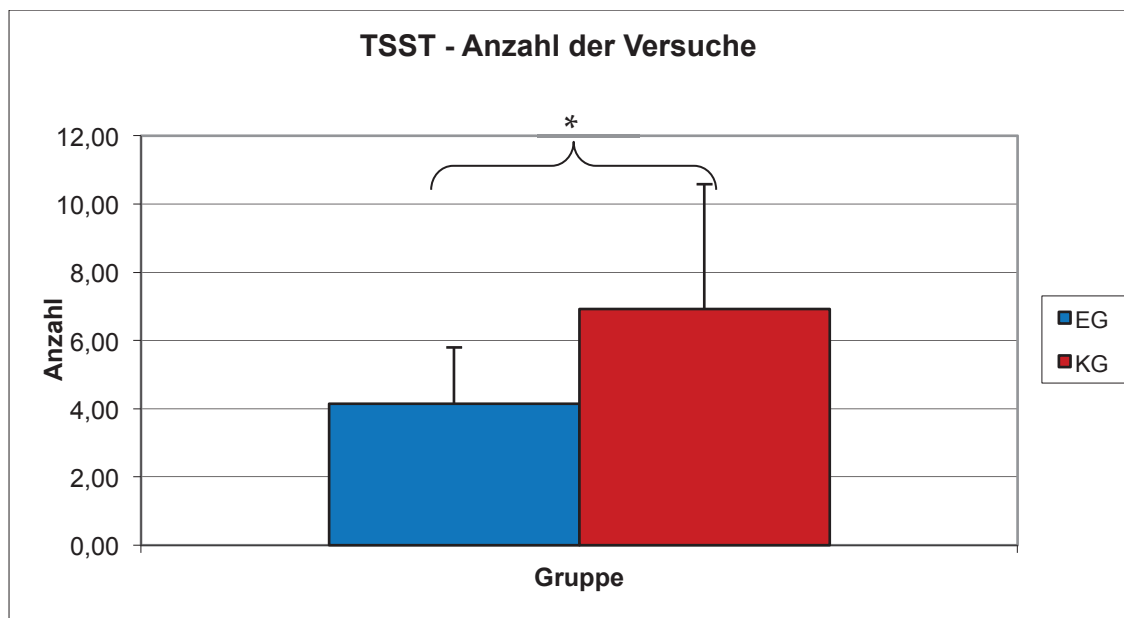


Abb. 12: TSST-Rechenaufgabe, Anzahl der Versuche, Mittelwerte und Standardabweichungen der Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) (* $p < .05$)

Neben der Anzahl der erneuten Versuche wurde auch die höchste Anzahl richtiger Subtraktionen dokumentiert (Abbildung 13). Die Patienten der Experimentalgruppe schafften im Mittel bis zu 23,4 ($SD = 13.3$) Subtraktionen, die Kontrollgruppe 19,5 ($SD = 15.3$). Dieser Unterschied ist jedoch vor allem aufgrund der großen Streuung der Daten nicht statistisch signifikant, $t(17) = .566$, $p = .579$.

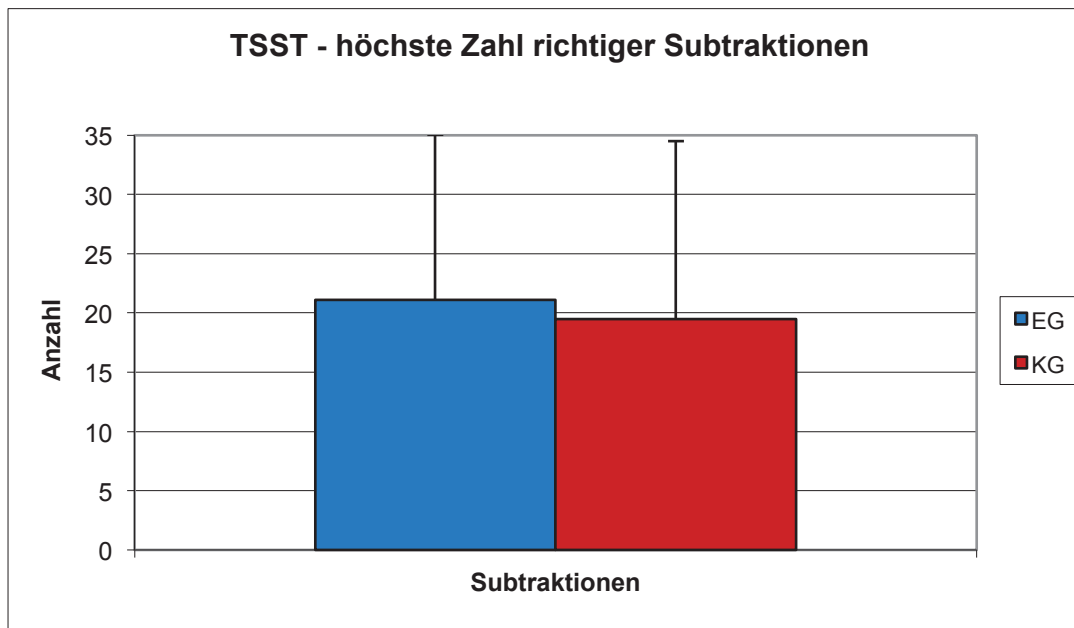


Abb. 13: TSST-Rechenaufgabe, maximale Anzahl richtiger Subtraktionen, Mittelwerte und Standardabweichungen, Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)

3.4 KORRELATIONSANALYSEN: ZUSAMMENHÄNGE MIT DER DEPRESSIVITÄT

Um Informationen über Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern zu erlangen, wurden mehrere Korrelationsanalysen durchgeführt. In diesem Kapitel steht der Zusammenhang der Depressivität mit anderen Variablen im Fokus.

3.4.1 DEPRESSIVITÄT UND NEUROENDOKRINOLOGIE

Es konnte kein korrelativer Zusammenhang zwischen Baseline-Cortisol und BDI festgestellt werden, $r = .170$, $p = .378$. Es gab allerdings eine tendenziell negative Korrelation zwischen BDI und dem maximalen Cortisolanstieg, $r = -.354$, $p = .060$, das heißt, je ausgeprägter die Depressivität, desto geringer war der Anstieg des Speichelcortisols infolge des Stress-Tests.

Für das Dopamin ließen sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge mit dem Ausmaß der Depressivität finden. Für den Zusammenhang mit dem Baseline-Wert betrug der Korrelationskoeffizient $r = -.297$, $p = .117$, für den Zusammenhang mit dem maximalen Dopamin-Anstieg $r = -.053$, $p = .783$.

Die Baseline-Werte des Noradrenalins korrelierten signifikant mit der Depressivität, $r = .410$, $p = .020$. Das heißt: je ausgeprägter die Depressivität, desto höher war der Noradrenalin-Spiegel im Blut. Ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Depressivität und dem maximalen Noradrenalinanstieg ließ sich nicht feststellen, $r = -.124$, $p = .498$.

3.4.2 DEPRESSIVITÄT UND WEITERE PSYCHOLOGISCHE KONSTRUKTE

Im Verlauf der Untersuchung füllten die Probanden verschiedene Fragebögen aus. Der Korrelationskoeffizient für den BDI und die Stimmungsskala des MDBF betrug $r = -.518$, $p = .001$. Lediglich marginale Signifikanz erreichten die Korrelationskoeffizienten zwischen den BDI und den MDBF Skalen „Wachheit versus Schläfrigkeit“ mit $r = .317$, $p = .063$ und „Ruhe versus Unruhe“ $r = .291$, $p = .086$, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Skala	r	p
Gehobene vs. gedrückte Stimmung	-.518	.001
Wachheit vs. Schläfrigkeit	.317	.063
Ruhe vs. Unruhe	.291	.086

Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MDBF-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte

Für den Gesamtwert des MESA beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -.057$ bei $p = .736$. Die Größe der Korrelationskoeffizienten für die sechs Subskalen des MESA war, wie in Tabelle 9 ersichtlich, sehr heterogen. Zwei der Skalen, nämlich „Toleranz gegenüber sozialen Konflikten“ und „Erholungsfähigkeit“ korrelierten signifikant mit dem BDI, während für die anderen Skalen keine Zusammenhänge erkennbar waren.

Skala	<i>r</i>	<i>p</i>
Empfindlichkeit gegenüber Misserfolg	-.081	.638
Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung	.060	.720
Toleranz gegenüber sozialen Konflikten	.414	.012
Empfindlichkeit gegenüber Kritik	.189	.276
Toleranz gegenüber Unsicherheit	.108	.533
Erholungsfähigkeit	.412	.023

Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MESA-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und *p*-Werte

Skala	<i>r</i>	<i>p</i>
Arbeitsüberlastung	.227	.189
Sorgen	.684	<.001
Soziale Konflikte	.529	.001
Mangel an sozialer Anerkennung	.372	.033
Unzufriedenheit mit der Arbeit	.357	.035
Belastende Erinnerungen	.737	<.001

Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der TICS-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und *p*-Werte

Für das Trierer Inventar für chronischen Stress (TICS) gab es ebenfalls sechs Subskalen, aber keinen Gesamtwert. Die Korrelationskoeffizienten für die jeweiligen Skalen mit dem BDI sind in Tabelle 10 dargestellt. Bis auf die die Skala „Arbeitsüberlastung“ korrelierten alle anderen Skalen mit dem BDI. Besonders groß waren die Zusammenhänge für die Subskalen „Sorgen“ und „belastende Erinnerungen“.

Die Korrelationskoeffizienten für die sieben Subskalen der Primary Appraisal Secondary Appraisal Scale (PASA) sind in Tabelle 11 dargestellt. Ein ausgeprägter Zusammenhang mit der Depressivität konnte für die Subskala „Ambiguität“ gefunden werden. Darüber hinaus korrelierte lediglich noch eine weitere Subskala, nämlich „Neuheit“, tendenziell mit dem BDI. Für die verbleibenden Skalen konnten keine statistisch relevanten Zusammenhänge gefunden werden.

Skala	<i>r</i>	<i>p</i>
Neuheit	.408	.054
Relevanz	.197	.256
Herausforderung	.255	.279
Ambiguität	.572	.008
Bedrohung	.109	.588
Spezifisches Selbstkonzept	-.318	.172
Spezifische Kontrollüberzeugung	-.346	.135

Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der PASA-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und *p*-Werte

Die Skala „emotionszentriertes Bewältigungsverhalten“ der Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten (SEBV) wies mit $r = .223$ und $p = .203$ ebenso wenig eine signifikante Korrelation mit dem BDI auf wie die Skala „problemorientiertes Bewältigungsverhalten“ mit $r = -.188$, $p = .501$. Vergleichbares galt für die vier Einzelitems $r = .189$, $p = .285$, $r = -.165$, $p = .352$, $r = .233$, $p = .184$ und $r = .149$, $p = .40$.

Die Ergebnisse für die Korrelationsanalyse mit den Visuellen Analogskalen (VAS) und dem BDI fielen heterogen aus. Wie in Tabelle 12 ersichtlich, gab es für zwei Skalen signifikante negative Korrelationen mit dem BDI, zum einen mit der Einschätzung der Situation als Herausforderung, zum anderen mit der Einschätzung wie viel Einfluss auf die Situation genommen werden konnte.

Skala	<i>r</i>	<i>p</i>
Situation vorher anders eingeschätzt	.047	.787
Gewusst, was zu tun war	-.106	.544
Situation als Herausforderung	-.374	.027
Zufrieden mit Ausgang	-.166	.507
Einfluss auf die Situation	-.417	.013
Bedrohlichkeit der Situation	.223	.199
Relevanz der Situation	.115	.510
Stressigkeit der Situation	.019	.914

Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der VAS-Items mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und *p*-Werte

3.5 KORRELATIONEN DER NEUROENDOKRINOLOGISCHEN PARAMETER

In Tabelle 13 sind die Korrelationskoeffizienten der Baselinewerte und der maximalen Anstiege für alle drei neuroendokrinen Parameter Cortisol, Dopamin und Noradrenalin abgebildet. Einen signifikant positiven Zusammenhang ließ sich für den Dopamin-Baseline Wert und den maximalen Dopamin-Anstieg erkennen. Das heißt: je höher der Ausgangswert, desto stärker der Dopaminspiegelanstieg infolge des sozialen Stressors. Ein ähnlicher Zusammenhang ließ sich für das Noradrenalin feststellen. Hier erreichte der Korrelationskoeffizient lediglich marginale Signifikanz auf einem Niveau von $\alpha = 0.10$. Auf diesem Signifikanzniveau ließ sich auch ein Zusammenhang zwischen den Baselinewerten von Cortisol und Noradrenalin feststellen. Je höher der Cortisol-Baselinewert, umso höher war auch der Baselinewert des Noradrenalins.

	Cortisol t-1	Cortisol $\Delta_{\max}$	Dopamin t-1	Dopamin $\Delta_{\max}$	Noradrenalin t-1	Noradrenalin $\Delta_{\max}$
Cortisol t0	1	-.300	-.252	.221	.334 ⁺	-.190
Cortisol $\Delta_{\max}$	-.300	1	.147	-.129	-.092	.080
Dopamin t0	-.252	.147	1	.356*	-.179	-.071
Dopamin $\Delta_{\max}$	.221	-.129	.356*	1	-.133	-.140
Noradrenalin t0	.334 ⁺	-.092	-.179	-.133	1	-.327 ⁺
Noradrenalin $\Delta_{\max}$	-.190	.080	-.071	-.140	-.327 ⁺	1

Tabelle 13: Korrelationsmatrix der neuroendokrinen Parameter (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten ⁺) $p < .1$, ^{*}) $p < .05$, ^{}) $p < .01$**

3.6 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN NEUROENDOKRINOLOGISCHEN UND PSYCHOLOGISCHEN ASPEKTEN

Bereits in Abschnitt 3.4.1 wurde der statistische Zusammenhang zwischen der Depressivität und den Werten für Cortisol, Dopamin und Noradrenalin dargestellt. In diesem Abschnitt werden nun die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den genannten neuroendokrinoologischen Parametern und den übrigen psychometrischen Daten dargestellt.

Auf die Darstellungen der Korrelationskoeffizienten, die weder von statistischer noch von klinischer Relevanz waren, wurde in diesem und dem folgenden Kapitel verzichtet. Es werden nur die Ergebnisse vorgestellt, die zumindest ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.10$ erreichten. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse findet sich im Anhang A.

3.6.1 CORTISOL UND PSYCHOMETRIE

Für die Skalen des MDBF und den Cortisol-Baseline-Wert zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Korrelationen. Der maximale Cortisolanstieg korrelierte ebenfalls nicht mit den Skalen „gehobene versus gedrückte Stimmung“ und „Ruhe versus Unruhe“, sehr wohl jedoch mit der Skala „Wachheit versus Schläfrigkeit“. Alle Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Skala	Cort t-1	Cort $\Delta_{\max}$
Gehobene vs. gedrückte Stimmung	-.070	.143
Wachheit vs. Schläfrigkeit	.133	-.395*
Ruhe vs. Unruhe	-.036	-.098

Tabelle 14: Korrelationsmatrix der MDBF-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Für die Stressanfälligkeit, gemessen mit der MESA, zeigte sich für die Korrelationen mit den unterschiedlichen Subskalen ein sehr heterogenes Bild (Tabelle 15). Für den Baseline-Cortisolwert gab es lediglich eine signifikante Korrelation. Je höher die „Empfindlichkeit gegenüber Kritik“ war, desto niedriger war der Baselinewert. Der

maximale Cortisolanstieg korrelierte negativ mit der Skala „Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung“. Eine niedrigere Toleranz ging also mit einem geringeren Cortisolanstieg einher.

Skala	Cort t-1	Cort $\Delta_{\max}$
Empfindlichkeit gegenüber Misserfolg	-.070	.143
Toleranz Arbeitsüberlastung	.133	-.395*
Toleranz soziale Konflikte	-.036	-.098
Empfindlichkeit gegenüber Kritik	-.415*	.066
Toleranz gegenüber Unsicherheit	.065	.083
Erholungsfähigkeit	.184	-.231

Tabelle 15: Korrelationsmatrix der MESA-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Der Cortisol-Baselinewert zeigte keinerlei Zusammenhänge mit den einzelnen PASA-Skalen. Der maximale Cortisolanstieg korrelierte negativ mit der Skala „Neuheit“ und positiv mit der Skala „spezifische Kontrollüberzeugung“. Ebenfalls eine wenn auch nur marginal signifikante Korrelation ließ sich mit der Skala „spezifisches Selbstkonzept“ finden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse mit allen PASA-Subskalen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Skala	Cort t-1	Cort $\Delta_{\max}$
Neuheit	.263	-.617**
Relevanz	.073	-.151
Herausforderung	.188	-.304
Ambiguität	.221	-.433
Bedrohung	.055	-.199
Spezifisches Selbstkonzept	-.184	.475+
Spezifische Kontrollüberzeugung	-.204	.587*

Tabelle 16: Korrelationsmatrix der PASA-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Die Korrelationsanalyse mit den Skalen des TICS (Tabelle 17) zeigte, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Cortisol-Baselinewert gab. Lediglich mit der Skala „Unzufriedenheit mit der Arbeit“ ließ sich ein tendenzieller Zusammenhang feststellen. Während die Korrelationskoeffizienten für den Baselinewert meist positiv waren, wenn auch nicht signifikant, korrelierte der maximale Cor-

tisolanstieg tendenziell negativ mit den TICS-Skalen. Auch hier erreichte nur eine Skala lediglich marginale Signifikanz, dabei handelte es sich um die Skala „belastende Erinnerungen“.

Skala	Cort t-1	Cort $\Delta_{\max}$
Arbeitsüberlastung	-.119	-.093
Sorgen	.120	-.220
Soziale Konflikte	.128	-.332
Mangel an sozialer Anerkennung	.053	-.266
Unzufriedenheit mit der Arbeit	.322 ⁺	-.260
Belastende Erinnerungen	-.073	-.356 ⁺

Tabelle 17: Korrelationsmatrix der TICS-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Bezüglich des Bewältigungsverhaltens, gemessen mit der SEBV (Tabelle 18) gab es lediglich eine signifikante Korrelation. Je höher der maximale Cortisolanstieg, desto höher waren auch die Werte auf der Skala „problemorientiertes Bewältigungsverhalten“.

Skala/Item	Cort t-1	Cort $\Delta_{\max}$
Skala: Emotionszentriertes Bewältigungsverhalten	-.253	.035
Skala: Problemorientiertes Bewältigungsverhalten	-.281	.454 [*]
Sehr angenehm vs. unangenehm	.055	.022
Sehr große vs. kleine Bedeutung	.078	-.143
Ablauf fest im Griff vs. ohnmächtig gegenüber	-.127	.005
Sehr anspornend vs. lähmend	-0.264	-.161

Tabelle 18: Korrelationsmatrix der SEBV-Skalen und -Items mit den Cortisolwerten (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Der Baseline-Cortisolwert korrelierte positiv mit dem vierten Item der visuellen Analogskala „ich bin mit dem Ausgang der Situation zufrieden“. Mit den anderen Items gab es keine statistisch relevanten Korrelationen. Es konnte ermittelt werden, dass auch der maximale Cortisolanstieg offensichtlich nicht mit den jeweiligen Items der VAS zusammen hing.

3.6.2 DOPAMIN UND PSYCHOMETRIE

Der Dopamin-Baselinewert und die Skalen des MDBF korrelierten nicht signifikant miteinander. Für den maximalen Dopaminanstieg und die Skala „gehobene versus gedrückte Stimmung“ gab es zumindest einen tendenziellen Zusammenhang, $r = .301$, $p = .100$. Ähnlich sah es für das MESA aus, in welchem es auch keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge mit dem Dopamin-Baselinewert gab und lediglich eine marginal signifikante negative Korrelation mit der Skala „Toleranz gegenüber sozialen Konflikten“, $r = -.326$, $p = .074$, gezeigt werden konnte. Für die PASA und den maximalen Dopaminanstieg gab es eine signifikante Korrelation mit der Skala „Herausforderung“, $r = .556$, $p = .021$. Der Dopamin-Baselinewert korrelierte signifikant negativ mit der TICS-Skala „belastende Erinnerungen“, $r = -.409$, $p = .025$ und tendenziell auch mit der Skala „Mangel an sozialer Anerkennung“, $r = .352$, $p = .061$. Die erstgenannte Skala hing außerdem tendenziell mit dem maximalen Dopaminanstieg zusammen, $r = -.308$, $p = .098$. Zwischen Dopamin und dem Bewältigungsverhalten, welches mittels der Skalen und Items der SEBV gemessen wurde, gab es keine statistischen Zusammenhänge.

Der Dopamin-Baselinewert hing tendenziell negativ mit dem siebten Item der VAS „Es war für mich wichtig, die Situation zu meistern“ zusammen, $r = -.338$, $p = .063$. Je höher der Dopaminanstieg war, desto geringer schätzten die Probanden die Wichtigkeit der Situation ein. Der maximale Dopaminanstieg korrelierte positiv mit der Skala „Ich wusste, was ich zu tun habe, um den Verlauf der Situation zu beeinflussen“ zusammen, $r = .366$, $p = .043$.

3.6.3 NORADRENALIN UND PSYCHOMETRIE

Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse für die Noradrenalinwerte mit psychometrischen Maßen findet sich in Anhang B. Der Noradrenalin-Baselinewert korrelierte in hohem Maße negativ mit der Skala „gehobene vs. gedrückte Stimmung“ des MDBF. Je höher der Noradrenalin-Baselinewert war, desto schlechter war auch die Stimmung. Gleichzeitig gibt es eine positive Korrelation mit

der zweiten Skala „Wachheit versus Schläfrigkeit“. Je höher der Noradrenalinwert, desto ausgeprägter die Schläfrigkeit. Der Noradrenalinanstieg hing mit keiner der Subskalen zusammen. Die Korrelationskoeffizienten für das Noradrenalin und die MDBF-Skalen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Skala	Noradrenalin t-1	Noradrenalin $\Delta_{\max}$
Gehobene vs. gedrückte Stimmung	-.473**	.078
Wachheit vs. Schläfrigkeit	.377*	-.116
Ruhe vs. Unruhe	.021	-.066

Tabelle 19: Korrelationsmatrix der MDBF-Skalen und der Noradrenalinwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Die Skalen des MESA hingen nur in geringem Ausmaß mit den Werten des Noradrenalins zusammen. Lediglich für die Subskala „Toleranz gegenüber Arbeitsbelastung“ und dem Noradrenalin-Baselinewert gab es eine tendenziell signifikante Korrelation, $r = .316$, $p = .073$

Skala	Noradrenalin t-1	Noradrenalin $\Delta_{\max}$
Neuheit	.396 ⁺	-.166
Relevanz	.038	.226
Herausforderung	.174	-.533*
Ambiguität	.451 ⁺	-.165
Bedrohung	-.205	-.208
Spezifisches Selbstkonzept	-.204	.091
Spezifische Kontrollüberzeugung	-.185	.321

Tabelle 20: Korrelationsmatrix der PASA-Skalen und der Noradrenalinwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

Für die Korrelationen zwischen den Noradrenalinwerten und den PASA-Skalen sah das Bild heterogen aus (vgl. Tabelle 20). Der Noradrenalin-Baselinewert korrelierte tendenziell positiv mit den Skalen „Neuheit“ und „Ambiguität“, während der maximale Noradrenalinanstieg signifikant negativ mit der Skala „Herausforderung“ korrelierte.

Zwischen den Noradrenalin-Werten und den Hauptskalen der SEBV gab es keinerlei signifikante Korrelationen. Betrachtete man allerdings deren Einzelitems, die sich auf

die unmittelbar vorausgegangene Situation bezogen, so fand man eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem maximalen Noradrenalinanstieg und dem Item „ich hatte die Dinge jederzeit fest im Griff“. Die Situation wurde als umso beherrschbarer eingeschätzt, je höher der Noradrenalinanstieg war: $r = -.506$, $p = .004$. Auch mit dem letzten Item der SEBV „ich empfand die Situation als anspornend“ korrelierte der Noradrenalinanstieg, je herausfordernder bzw. „anspornender“ die Situation erlebt wurde, umso höher war auch der Noradrenalinanstieg.

Zwischen den sechs Skalen der TICS und den Noradrenalinbefunden bestanden keinerlei signifikante Korrelationen, das gleiche galt für die acht Items der visuellen Analogskala.

Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden im Rahmen von Kongressbeiträgen und internen Fortbildungen präsentiert (Cordes, et al., 2005; Thünker, Messinger, et al., 2007; Thünker, Messinger, et al., 2008; Thünker, et al., 2009; Messinger, Thünker, et al., 2014).

4 DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob teilremittierte depressive Patienten eine veränderte neuroendokrinologische Reaktion auf akuten Stress zeigen (Hypothese 1) und ob sie stressanfälliger sind als gesunde Probanden (Hypothese 2). Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob teilremittierte depressive Patienten Defizite in der Bewältigung sozialer Stressoren zeigen (Hypothese 3) und inwieweit teilremittierte depressive Patienten mehr relevante Stressoren und mehr chronischen Stress haben als gesunde Kontrollprobanden (Hypothese 4). Wir beschäftigten uns dabei sowohl mit der neuroendokrinologischen Reaktivität als auch mit der subjektiven Stresswahrnehmung, Stressbewertung sowie der Stressanfälligkeit. Auf der Verhaltensebene wurde nach Unterschieden im Bewältigungsverhalten von psychosozialen Stress gesucht.

4.1 DISKUSSION DER NEUROENDOKRINOLOGISCHEN ERGEBNISSE

Bezüglich des Ausmaßes der Depressivität, gemessen mit dem BDI, unterschieden sich die beiden Gruppen hypothesenkonform voneinander. Es erfolgte eine kontrollierte Vorselektion der Stichprobe, sowohl die Patienten als auch die Probanden wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Die teilremittierten depressiven Patienten wiesen während des Untersuchungszeitpunkts höhere Werte im BDI auf, litten jedoch nicht mehr unter Symptomen einer schweren depressiven Episode, was im Rahmen von ärztlichen Verlaufsuntersuchungen vor Beginn der Untersuchung beobachtet werden konnte. Beide Gruppen reagierten mit einem Cortisolanstieg auf den TSST, einem international anerkannten und standardisierten Labortest zur Induktion von akutem sozialen Stress (Kirschbaum et al., 1993). Berücksichtigt werden muss an dieser Stelle die Tatsache, dass natürliche Stressoren sich von diesem Labortest differenzieren und dass die Resultate der Untersuchungsbedingungen daher nur bedingt auf die natürlichen Gegebenheiten im Alltag übertragbar sind. Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte konnten nicht gezeigt

werden. Die teilremittierten depressiven Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten bis auf eine Ausnahme für Noradrenalin keine abweichenden Reaktionsmuster im Vergleich zur Kontrollstichprobe. Patienten zeigten in der vorliegenden Untersuchung keine veränderte neuroendokrinologische Reaktion auf soziale Stressoren. Dieses Ergebnis steht für den Parameter Cortisol im Widerspruch zur ursprünglichen Hypothese 1: „Teilremittierte depressive Patienten zeigen eine veränderte neuroendokrinologische Reaktion auf soziale Stressoren“. Dies kann als positiver Befund für die Patienten gewertet werden, weil hier Hinweise dafür erkennbar werden, dass teilremittierte Patienten nicht weniger widerstandsfähiger sind als die gegenübergestellten gesunden Probanden.

Das Reaktionsmuster des Cortisols zeigte eine tendenziell negative Korrelation zwischen der Schwere der Depression und dem maximalen Cortisolanstieg. Dies lässt darauf schließen, dass der Schweregrad der Restsymptomatik den Anstieg des Speichelcortisols infolge des Stress-Tests beeinflusst. Bei Patienten mit stärker ausgeprägter depressiver Symptomatik war der Cortisolanstieg noch gehemmt, was den Grundlagen der Hypercortisolismus-Theorie entspricht (vgl. 1.3.1). Im Gegensatz dazu war er bei Patienten im fortgeschritteneren Remissionsprozess wieder auf die Norm abgestimmt.

Die hier dargestellten Untersuchungsergebnisse für Cortisol stehen im Einklang mit den gewonnenen Ergebnissen einer aktuellen Studie von Lange und Kollegen (2013), die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei remittierten Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchsteilnehmern unter Verwendung des TSST fanden. Im Detail ließen sich bei Lange et al. keine Gruppenunterschiede beobachtet. Die Autoren der Studie deuteten diesen Befund als einen Hinweis auf eine vollständige Wiederherstellung der HPA-Achsen Funktion als Folge der Remission. Die Studie umfasste eine relativ große Stichprobe von 77 gesunden Teilnehmern und 70 unipolar depressiven Patienten, die sich seit einem Zeitraum von mindestens sechs Monaten in Remission befanden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Burke und Mitarbeitern (2005) im Hinblick auf die Betrachtung der

Cortisolprofile zum Zeitpunkt der Baseline- und der Stressexposition vergleichbar. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden in den insgesamt sieben Referenzstudien allerdings auch schwer depressive Patienten eingeschlossen. Gemessen wurde die Ausprägung der Depression mittels der „Hamilton Depressions Rating Scale“. Es konnten keine Differenzen im Baseline-Cortisolspiegel gefunden werden. Allerdings stellten die Autoren auch fest, dass der Cortisolspiegel insgesamt im Tagesverlauf absinkt. Die vorliegende Untersuchung wurde aus diesem Grund stets zur selben Uhrzeit durchgeführt. In einer weiteren Studie konnte ein signifikanter Einfluss der Tageszeit auf den Zusammenhang zwischen Depressivität und Baseline-Cortisol gefunden werden (Ravindran et al., 1996). Ahrens und Kollegen (2008) fanden Hinweise für eine Hypoaktivität der HPA-Achse bei remittierten Frauen im Anschluss an einen Stresstest (freie Rede, Kopfrechnen und am Computer durchgeführter Konzentrationstest) aber auch unabhängig vom Stressor als Grundvoraussetzung. Es zeigten sich sowohl ein geringerer Cortisolspiegel im Speichel der remittierten Patientinnen als auch eine verminderte Serumcortisolkonzentrationen vor der Testung. Dieser Befund passt gut zu den erhobenen Daten der Autoren Gotthardt und Kollegen (1995). Sie fanden eine abgeschwächte Cortisolantwort bei Depressiven, die basal erhöhte Cortisolspiegel aufwiesen; ein Befund, der sich von dem Befund der vorliegenden Studie an depressiven Patienten während der Remission deutlich abhebt. Auch Trestman und Kollegen (1991) fanden eine abgeschwächte Cortisolantwort. Sie untersuchten remittierte depressive Männern im Anschluss an einen Stresstest im Rahmen einer mathematischen Aufgabe und einer konkomitanten auditiven Ablenkung. Es wurde ein Trend zur abgeschwächten Cortisolantwort als Zeichen einer verminderten Reaktivität der HPA-Achse auf einen effektiven Stressor nachgewiesen. Während bei akut Depressiven davon ausgegangen wird, dass ein höherer Cortisol-Plasma-Spiegel nachweisbar ist, zeigten die Remittierten dieses Phänomen nicht. Trotz der normalen Plasma-Cortisolkonzentrationen war zumindest tendenziell eine Hemmung der Stressreaktion im Anschluss auf eine Rechenaufgabe bei den remittierten Patienten verglichen mit den gesunden Teilnehmern ersichtlich. Die vor-

liegende Studie war nach Sichtung der aktuellen Literatur hinsichtlich des Designs der Studien von Trestman und Mitarbeitern (1991) am ähnlichsten. Dennoch gab es erwähnenswerte Unterschiede, die Stichprobe der hier präsentierten Studie war größer, während zwei Gruppen untersucht wurden, wurde in der Studie von Trestman und Kollegen ein Vergleich zwischen akut und remittierten Depressiven und in einer dritten Gruppe gesunden Probanden durchgeführt. Ein weiterer wichtiger methodischer Unterschied zu der hier präsentierten Untersuchung bestand darin, dass wir die teilremittierten depressiven Patienten weiterhin ihre Medikamente einnehmen ließen und nicht, wie im vorliegenden Fall bei Trestman und Kollegen (1991) eine medikamentenfreie Zeit mit einer Dauer von zwei Wochen bei den depressiven Patienten untersuchen konnten (vgl. 4.2). Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt werden, es zeigte sich aber eine Abhängigkeit von der Schwere der depressiven Restsymptomatik und dem Cortisol-Plasma-Spiegel, was die Vermutung einer reversiblen Störung des Cortisolmetabolismus unterstützt.

Eine aktuelle prospektive Längsschnittstudie von Morris et al. aus dem Jahr 2012 untersuchte die Cortisolantwort auf eine modifizierte Version des TSST bei insgesamt 68 Teilnehmern zwischen 18 und 31 Jahren. Im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie, die sich neben der Verwendung des BDI auf die klinische Beurteilung der Patienten im Bezug auf das Vorliegen der Depressivität stützte, wurde bei Morris und Kollegen ein strukturiertes klinisches Interview nach dem DSM-IV verwendet. Aufgeteilt wurde die Stichprobe im Sinne einer Parallelisierung in 32 junge Patienten mit rezidivierender depressiver Störung im gegenwärtig remittierten Zustand und 36 Gesunde, die noch nie psychisch vorerkrankt gewesen sind. Die Cortisolspiegelbestimmungen erfolgten ebenfalls am Nachmittag zwischen 14 – 19 Uhr. Insgesamt wurde am Untersuchungstag über den zeitlichen Verlauf 6 Mal Cortisol gemessen. Eine longitudinale Verlaufskontrolle der Stichprobe folgte wöchentlich für ca. 35 Wochen im Rahmen von *Follow-up* Untersuchungen zur Einschätzung von depressiven Symptomen. Darüber hinaus wurde zur Überprüfung der Stressempfindlichkeit der Teilnehmer mit einem Selbstbeurteilungstest, dem sog. „*Perceived Events*

Scale“ gearbeitet. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden die unter relativ geringer Stressbelastung mit einer erhöhten Cortisolreaktivität reagierten in der Folge ein größeres Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen vorwiesen (Morris et al., 2012). Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, dass neurobiologische Krankheitskorrelate, auch bei remittierten depressiven Patienten, über einen stabilen zeitlichen Verlauf nachweisbar sind, was auch bei der Entwicklung des Studiendesigns überlegt wurde. An dieser Stelle sollen daher noch Fragen nach möglichen *Trait*- (überdauernden) und *State*-Faktoren (vorübergehenden) für depressive Erkrankungen aufgegriffen werden (vgl. 1 Kapitel), die exemplarisch mit einer Längsschnittstudie von Lok und Mitarbeitern (2011) diskutiert werden: Untersucht wurden 187 remittierte Depressive erstmalig im Rahmen eines Längsschnittdesigns zu drei Follow-up Untersuchungen innerhalb eines Zeitfensters von zwei Jahren. Die Patienten wiesen über den Zeitverlauf, im direkten Vergleich zu den hinsichtlich des Alters und des Geschlechts gemachten gesunden Kontrollprobanden, erhöhte Cortisolkonzentrationen im Speichel auf. Die Autoren waren sich darüber einig, in ihrer Studie über die HPA-Achsenaktivität bei remittierten depressiven Patienten mit rezidivierenden Depressionen im zeitlichen Verlauf von zwei Jahren, *Trait*-Merkmale gefunden zu haben. Darüber hinaus wurde keine *State*-abhängige HPA-Achsenaktivität bei einer Subpopulation von remittierten depressiven Patienten, die wiederholt an Depressionen erkrankten waren, gesehen. Die dargebotenen Ergebnisse aus der Studie von Lok und Kollegen unterstützen eine *State* unabhängige HPA-Achsenaktivität der untersuchten Patienten, da am ehesten krankheitsbedingt eine dauerhafte Störung der HPA-Achse mit erhöhten Cortisolspiegeln gefunden werden konnte. Angesichts dieser jüngsten Erkenntnisse über eine anhaltende Beeinträchtigung der HPA-Achse bei Depressionen, erweisen sich zukünftig Längsschnittstudien über den zeitlichen Verlauf von mehreren Jahren besser dafür geeignet, als Studien, die nur einen Querschnitt zu einem bestimmten Zeitpunkt untersuchen. Die Einplanung von Längsschnittstudien sollte daher zukünftig zum besseren Verständnis eines Zusammenhangs von möglicher *Trait*- und *State*-Faktoren bei depressiven Störungen

bedacht werden.

Eine weitere Untersuchung von Stewart und Kollegen aus dem Jahr 2013, bestehend aus einer Stichprobe mit 31 depressiven und 33 nicht depressiven Teilnehmern, die Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren untersuchte, befasste sich mit dem Konstrukt der Grübeltendenz. Die Grübeltendenz nimmt im Kontext mit der Aufrechterhaltung und dem Wiederauftreten der Depression aus ätiologischen Gesichtspunkten eine wichtige Rolle ein. Neben der Grübeltendenz wurde zusätzlich auch ein alternatives, weniger dysfunktional als vielmehr lösungsorientiertes Bewältigungsverhalten gemessen. Verwendung fand ebenfalls der TSST als Stressinduktor und es wurden über einen zeitlichen Verlauf von ca. 120 Minuten insgesamt 5 konsekutive Cortisolproben bestimmt. Vermutet wurde ein Zusammenhang zwischen den psychologischen Dimension des Grübelns und der neuroendokrinen Mechanismen anhand der Cortisolreaktivität, der auch tatsächlich gefunden werden konnte: Depressive, die psychopathologisch eine starke Grübelneigung aufwiesen, zeigten in der Tat auch höheren Post-Stressor Cortisolkonzentrationen nach Applikation des TSST, während problemlösendes Verhaltensrepertoire mit Ablenkungen im Sinne eines günstiges Bewältigungsverhalten mit niedrigeren Cortisolspiegeln einherging (Stewart et al., 2013). Dieser Befund steht im Kontrast zu den Ergebnissen des hier in der vorliegenden Studie verwendeten SEBV, das als Messinstrument auch problemorientiertes Verhalten darstellen sollte, uns allerdings keine signifikanten Befunde liefern konnte. Dies liegt möglicherweise daran, dass sich die beiden Studien hinsichtlich der verwendeten testpsychometrischen Messinstrumente unterschieden.

Die Plasmaspiegel des Parameters Dopamin waren bei den depressiven Patienten konstant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Dopaminreaktivität (gemessen über den maximalen Dopaminanstieg) der depressiven Patienten war ebenfalls geringer als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse deuten auf eine Hemmung des Dopaminstoffwechsels in der Experimentalgruppe hin. Da sich für die Gruppenzu-

gehörigkeit aber keinen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die Messwerte im zeitlichen Verlauf ergab, kann für den Parameter Dopamin die Hypothese 1 nur bedingt angenommen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der depressiven Symptomatik und dem Dopaminausgangswert wie auch dem maximalen Dopaminanstieg konnte nicht gefunden werden. Der Gruppeneffekt ist somit nicht primär durch das Ausmaß der Depressivität zu erklären. Es fand sich zugleich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Dopaminausgangswert und dem maximalen Dopamin-Anstieg. Je höher der Dopaminspiegel in der basalen Messung war, desto größer war auch der Dopaminanstieg infolge des sozialen Stressors. Die vorliegende Untersuchung zeigte Übereinstimmung mit einer früheren Studie (Pitchot et al., 2001), die bereits über eine reduzierte dopaminerge Aktivität bei depressiven Patienten berichtete. Pitchot und seine Mitarbeiter (2001) nahmen eine dopaminerge Beteiligung für das Durchführen von Suiziden bei Depressiven an, was sich mittels einer Wachstumshormonantwort auf die Gabe von Apomorphin, einem Dopaminagonisten, darstellen ließ. In einer Übersichtsarbeit berichteten Beblo & Herrmann 2001 von Befunden, die bezüglich des Parameters Dopamin mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie in Zusammenhang gebracht werden können. Es wurde über eine reduzierte Modalität dopaminerger Bahnen im ZNS bei Depressiven berichtet. Da das Studiendesign den Einsatz einer apparativen radiologischen Diagnostik nicht umfasste, ließ sich eine reduzierte Modalität für die Teilremittierten im Rahmen einer bildmorphologischen Beurteilung mittels struktureller Auffälligkeiten in der dargestellten Untersuchung nicht ableiten, dennoch zeigten sich bei den Kranken ebenfalls konstant niedrigere Werte als bei den Gesunden. Zusammenfassend führten die Ergebnisse zu der Annahme, dass der Dopamin-Metabolismus auch über die akute depressive Episode hinaus in seiner physiologischen Funktion negativ beeinflusst bleibt.

Für den Parameter Noradrenalin ließ sich mit Hilfe der Varianzanalyse weder ein Gruppen- noch ein Interaktionseffekt nachweisen. Eine Reaktion auf Stress konnte aber beobachtet werden. Der maximale Noradrenalinanstieg war in der Experimen-

talgruppe hochsignifikant von der Baseline verschieden, während dies für die Kontrollgruppe nicht der Fall war, was ein Hinweis auf eine höhere Stresssensitivität gedeutet wurde. Es konnte hier allerdings kein Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik gefunden werden. Bezüglich des Ausmaßes der Depressivität konnte jedoch eine positive Korrelation mit den Noradrenalin- ausgangswerten dokumentiert werden. Diesbezüglich kann Folgendes festgestellt werden: Je depressiver der Proband war, desto höher war der Noradrenalin- spiegel zu Beginn der Erhebung. Somit kann Hypothese 1 für das Noradrenalin angenommen werden. Eine veränderte neuroendokrinologische Reaktion auf akuten Stress lag hier vor. In diesem Zusammenhang könnte man eine Hyperaktivität des sympathischen noradrenergen Systems annehmen, was bereits von Lechin und Kollegen 1996 beschrieben wurde. Lechin und Kollegen postulierten, dass endogen depressive Patienten ein entgegengesetztes neuroendokrinologisches Profil aufwiesen als Säugetiere unter Belastung, sowie schwerkranke Menschen, was sich in einer Hyperaktivität der Noradrenalin vermittelten Transmission der sympathischen Nervenfasern und einer Hyporesponsivität des Nebennierenmarks dokumentieren ließ. Bisherige Forschungsansätze im Zusammenhang mit dem Katecholamin Noradrenalin konzentrierten sich eher auf die Bedeutung eines gestörten noradrenergen Systems für die Pathogenese der Depression und nicht auf eine veränderte neuroendokrinologische Reaktion im Rahmen einer Stressreaktion bei remittierten Depressiven. Die von Schildkraut (1965) begonnene Diskussion um eine katecholaminerge Funktionsstörung, die für eine depressive Symptomatik verantwortlich gemacht wurde, führte im Verlauf der nächsten Jahrzehnte zu Folgestudien, die das Ziel hatten, die Katecholaminmangelhypothese zu überprüfen. Gemessen wurden Konzentrationen von Katecholaminen und entsprechenden Hauptmetaboliten HVA und MHPG aus Körperflüssigkeiten. Die bisherigen Studien die den Noradrenalin-Metabolismus betreffen, wiesen mehrdeutige Ergebnisse mit erniedrigter (Deleon-Jones et al., 1975; Lambert et al., 2000; Christensen et al., 1980), erhöhter (Vestergaard et al., 1978; Beskow et al., 1976) und normaler noradrenerger Aktivität (Veith et al., 1994; Schatzberg et al.,

1982.; Bourne et al., 1968) in der Cerebospinalflüssigkeit, Plasma, im Urin und in postmortem ZNS-Proben auf. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die zuletzt genannten Studien mit der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt vergleichbar sind, da sich diese Patientenstichproben von der aus der vorliegenden Arbeit unterscheiden. Weitere Unterscheidungsmerkmale, die die bisherigen Studien über den Noradrenergen-Metabolismus betreffen, ergeben sich auch durch die unterschiedlichen Studiendesigns. Miller und Kollegen (1996) untersuchten unmedizierte Patienten nach Gabe einer Kontrollsubstanz und maß dazu die Konzentration des Noradrenalinmetaboliten MHPG im Plasma. Nachgewiesen wurde, dass die Patienten mit einer reduzierten Bioverfügbarkeit von Noradrenalin reagierten. Eine erwartete Verschlechterung des psychischen Befundes blieb aus, obwohl eine Verringerung des MHPG gezeigt werden konnte. In den folgenden Jahren konnte allerdings ein transientes Wiederauftreten von depressiven Symptomen bei unbehandelten remittierten Patienten demonstriert werden, welche unter der Depletion von Noradrenalin und Dopamin aufgetreten war (Berman et al., 1999). So konnte ein pathophysiologisch depressiogener Einfluss eines katecholaminergen Defizits im zeitlichen Verlauf bei entsprechend vulnerablen Patienten mit affektiven Störungen erzielt werden. Es wird allgemein angenommen, dass Stress für das Triggern einer depressiven Episode mit verantwortlich ist (vgl. Kapitel 1). Auf der anderen Seite werden Depressionen mit Störungen des kardialen autonomen Nervensystems, im Besonderen mit einer Dysbalance des autonomen neuroendokrinen Systems assoziiert (Agelink et al., 2004). Charakteristischerweise spielen hierbei depressionsassoziierte kardiologische Abnormalitäten eine besondere Rolle. Eine reduzierte kardivagale Modulationsfähigkeit, eine gesteigerte sympathische Aktivität (Agelink et al., 2001) und ein erhöhter Ruhepuls (Agelink et al., 2002) sind hierbei symptomatisch. Es wird vermutet, dass diese gestörten autonomen Prozesse von hypothalamischen Strukturen aus gesteuert werden (Agelink et al., 2004) und für eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität bei Depressiven verantwortlich gemacht werden kann (Heßlinger et al., 2002). Die Kenntnisse über die gestörten Funktionen des autonomen Nervensystems sind

nicht zuletzt für die Entwicklung von Ansatzweisen für neue Therapieformen entscheidend. Bekannt ist, dass bestimmte Antidepressiva und die Elektrokrampftherapie (Agelink et al., 1998; Nahshoni et al. 2001) sowie psychotherapeutische Interventionen (Carney et al., 2000) der gestörten autonomen Regulation entgegenwirken können. Betrachten wir die Ergebnisse der vorliegenden Studie, so zeigte sich eine erhöhte Reaktivität (wie oben bereits beschrieben) für das noradrenerge System bei den teilremittierten depressiven Teilnehmern. In wie weit das noradrenerge System allein für eine Störung des autonomen neuroendokrinen Systems verantwortlich ist - was nicht anzunehmen ist- oder ob auch serotonerge und dopaminerge Systeme betroffen sind, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Ein einheitliches Befundbild zur Überprüfung veränderter neuroendokriner Reaktionen bei Depressionen für den Parameter Noradrenalin, ist aber auch in Zukunft unwahrscheinlich. Direkte Indikatoren für die Funktion der katecholaminergen Systeme fehlen beim Menschen. Somit ist die Wissenschaft auf indirekte Hinweise mit Metaboliten wie HVA und MHPG angewiesen. Ein weiterer Aspekt, der die Funktionsweise der neuroendokrinologischen Parameter beeinflusst sollte mit den Antidepressiva genannt werden, die von den Patienten eingenommen worden sind. Insbesondere die Einnahme des Reboxetins bei drei Patienten in der vorliegenden Studie sei an dieser Stelle erwähnt.

4.1.1 DISKUSSION DER PSYCHOMETRISCHEN ERGEBNISSE

Im MESA, das die Stressanfälligkeit erfasst, war ein signifikanter Mittelwertsunterschied für das Item „Toleranz gegenüber sozialen Konflikten“ zu erkennen. Die Experimentalgruppe erzielte hier ein höheres Ergebnis. Bezogen auf die Ausgangshypothese (Hypothese 2: „Teilremittierte depressive Patienten sind stressanfälliger als gesunde Probanden“) bedeutet dies, dass die depressiven Patienten somit nicht stressanfälliger als gesunde Probanden waren. Ganz im Gegenteil schienen sie auf bestimmte Stressoren weniger stark mit Stresserleben zu reagieren. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die depressiven Patienten im Rahmen ihrer psychi-

atrisch-psychotherapeutischen Behandlung gelernt haben, angemessener mit potentiellen Stressoren umzugehen. Ein weiterer Grund für die reduzierte Stressanfälligkeit bei den Teilremittierten könnte die mit der klinischen Symptomatik von Depressionen häufig typischerweise einhergehende Antriebslosigkeit sein, die möglicherweise als residuelles Symptom überdauerte. Zudem muss bedacht werden, dass die Patientengruppe im Verlauf der Erkrankung gegebenenfalls noch arbeitsunfähig oder gar als arbeitslos bzw. berentet gelten, was als angenommener Umstand nachträglich zu einer Reduktion des Aktivitätsniveaus geführt haben kann. Auch für die Subskala „Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung“ ließ sich zumindest ein tendenzieller Gruppenunterschied finden.

Für das Item „Bedrohlichkeit“ der SEBV, fand sich, dass die Patienten der Experimentalgruppe die Situation weniger bedrohlich als die Probanden der Kontrollgruppe bewerteten. Dies könnte ebenfalls an besseren *Coping*-Strategien oder der Habituation an Situationen, in welchen eine potentielle Bewertung durch mehrere Ärzte stattgefunden hat (z.B. Visiten-Situationen während des stationären Aufenthaltes) liegen. Andererseits muss auch in Betracht gezogen werden, dass sich die depressiven Patienten möglicherweise besonders positiv darstellen wollten und aus diesem Grund eine Antwortverzerrung im Sinne einer sozialen Erwünschtheit für das gute Abschneiden der Depressiven gegenüber der gesunden Gruppe in Frage kam. Auch ein medikamentöser Effekt ist denkbar. Das von Beck beschriebene kognitive Erklärungsmodell (1979), das in Stresssituationen das Denken beeinflusst und welches durch das Auftreten von negativen Kognitionen, dysfunktionalen Grundannahmen und irrationalen Auffassungen geprägt ist, schien im vorliegenden Fall bei den teilremittierten Patienten nicht anwendbar zu sein. Eher das Gegenteil konnte in der hier dargestellten Studie nachgewiesen werden. Eine aktuelle Studie (Meites et al., 2008) wies ebenfalls übereinstimmend mit den Ergebnissen von Beck und Kollegen (1979) darauf hin, dass remittierte Depressive eine Tendenz zu negativen kognitiven Annahmen zeigten. Es konnte angenommen werden, dass es während der stationären Behandlung bei den Patienten zu einer kognitiven Umbewertungen von

potentiell bedrohenden Situationen im Sinne einer Verstärkung gekommen ist. Die Wahrnehmung der depressiven Studienteilnehmer hätten sich aber auch durch die therapeutischen Interventionen positiv verändern können.

Auch auf der visuellen Analogskala (VAS) für die subjektive Einschätzung der vorangegangenen Stress-Situation konnte ein kontraintuitives Ergebnis gezeigt werden. Es stellt sich heraus, dass die teilremittierten depressiven Patienten die Situation als weniger stressig und als weniger bedrohlich empfanden als die gesunden Probanden. Für diese Variablen ließ sich kein Zusammenhang mit der Depressivität feststellen. Über mögliche Ursachen dieser Befunde können an dieser Stelle nur Vermutungen angestellt werden. Therapieeffekte könnten dafür verantwortlich sein. Alle depressiven Patienten waren im Vorfeld stationär behandelt worden. Sie waren es somit aufgrund der Klinikerfahrung gewohnt vor einem Behandlungsteam zu sprechen. Ebenso konnte es zu Antwortverzerrungen in der Experimentalgruppe gekommen sein, beispielsweise zu einer Tendenz sozial erwünscht zu antworten. Die Kontrollprobanden könnten tatsächlich gestresster gewesen sein, weil sie vermutlich versuchten, als Gesunde „ihre Sache besonders gut“ zu machen.

Von sechs Subskalen im TICS, die das chronische Stresserleben messen sollten, zeigte sich in den Skalen „Sorgen“ und „belastende Erinnerungen“ ein signifikanter Gruppenunterschied. Die Experimentalgruppe war dabei jeweils stärker betroffen. Das Ausmaß der Depressivität korrelierte positiv mit den Subskalen „Sorgen“, „soziale Konflikte“, „Mangel an sozialer Anerkennung“, „Unzufriedenheit mit der Arbeit“ sowie „Belastende Erinnerungen“. Dieses Messinstrument schien somit eher Auskunft über die Schwere einer depressiven Symptomatik zu geben, statt effektiv zwischen den beiden Gruppen zu unterscheiden. Es ließ sich außerdem feststellen, dass auch der maximale Dopaminanstieg negativ mit einem Teil der Subskalen korrelierte. Dieser Befund ließ sich damit erklären, dass das TICS vor allem das Ausmaß der Depressivität widerspiegelt und der Dopaminmetabolismus bei Depressiven gehemmt ist. Hypothese 4 („Teilremittierte depressive Patienten haben mehr relevante

Stressoren und mehr chronischen Stress als gesunde Probanden.“) kann damit ebenfalls nicht eindeutig angenommen werden.

Weitere signifikante Gruppenunterschiede ließen sich in den von uns verwendeten Skalen, die die aktuelle psychische Befindlichkeit (MDBF), die kognitiven Bewertungsprozesse (PASA), das emotions- und problemorientierte Bewältigungsverhalten bezogen auf die Versuchssituation (SEBV) abbilden sollten, nicht finden. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass sich bestimmte Prozesse im Verlauf der Remission normalisieren. Zumindest mit den hier verwendeten Messinstrumenten lassen sich keine Hinweise auf mögliche *Trait*-Faktoren eruieren. Damit konnte auch Hypothese 3. („Teilremittierte depressive Patienten haben Defizite in der Bewältigung sozialer Stressoren“) nicht bestätigt werden. Betrachtet man die Stressreaktivität aus psychologischer Sicht, sollte die besondere Rolle von Persönlichkeitsmerkmalen bei der Interpretation von Ergebnissen zukünftig berücksichtigt werden. Das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus ist beispielsweise häufiger mit Trauer, Ärger und Entrüstung vergesellschaftet und kann Auswirkungen auf die Stressreaktion haben, so können Personen mit hohen Neurotizismuswerten Schwierigkeiten in der Affektregulation aufweisen (Borkenau & Ostendorf, 1991). Es kann darüber hinaus auch nicht ausgeschlossen werden, dass Persönlichkeitseigenschaften der Versuchsteilnehmer in gewissem Umfang die psychometrischen Untersuchungsergebnisse für die vorliegende Studie verzerrt haben.

4.1.2 DISKUSSION DER KORRELATIONSANALYSEN

Ausgehend von der Annahme, dass depressive Patienten in der Regel einen erhöhten Cortisolspiegel sowie eine verringerte Cortisolreaktivität zeigen, hätte auch in dieser Arbeit ein höhere Cortisolbaselinewert mit einem geringeren Anstieg im Verlauf einhergehen müssen. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Für das Noradrenalin erreichte dieser Korrelationskoeffizient zumindest marginale Signifikanz. Der Zusammenhang zwischen den Baselinewerten von Cortisol und Noradrenalin lässt sich auf einem marginalen Signifikanzniveau ermitteln. Je

höher die Ausgangswerte, desto niedriger die maximale Stressantwort. Es zeigt sich folgender Zusammenhang: Je höher der Cortisol-Baselinewert, umso höher ist auch der Baselinewert des Noradrenalins. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass depressive Patienten einen erhöhten Cortisolspiegel aufweisen (vgl. 1.3.1) und zugleich unter einer Hyperaktivität des noradrenergen Systems leiden (Wong et al., 2000). Angesichts der kontroversen Datenlage im Zusammenhang mit der Katecholaminmangelhypothese die bei depressiven Patienten ein katecholaminerges Defizit postuliert, ist dies ein Ergebnis, welches die Diskussion über die verringerte Bioverfügbarkeit des Noradrenalins weiter antreibt. Die Korrelationsanalyse zwischen neuroendokrinen und psychometrischen Daten wirft ein heterogenes Bild auf. Wenn auch Korrelationskoeffizienten keine Aussage über kausale Zusammenhänge zulassen, ergeben sich doch einige interessante Aspekte. Während für die Parameter Cortisol und Dopamin keine statistische Signifikanz für das Ausmaß der Depressivität gefunden wurde, ist der maximale Noradrenalinanstieg abhängig vom Ausmaß der Depressivität. Je depressiver ein Patient war, desto höher war auch der Noradrenalin-Spiegel im Blut. Der Zusammenhang zwischen einer gestörten Bioverfügbarkeit von Katecholaminen und affektiven Störungen, denen ein funktionelles Defizit des neuronalen Systems zugrunde liegen soll, ist noch nicht abschließend geklärt. Daher besteht in diese Richtung weiterhin noch Forschungsbedarf. Trotz intensiver Forschung sind die in der Literatur verfügbaren Ergebnisse für den Parameter Noradrenalin uneinheitlich und lassen nur indirekt Hinweise auf einen Noradrenalinmangel zu. Während sich der Cortisolmetabolismus der untersuchten Patienten gemäß der Ergebnisse in der vorliegenden Studie bereits weitestgehend normalisiert hatte, war für das Dopamin die Gruppenzugehörigkeit, also die Frage, ob der Patient zuvor depressiv war, von Bedeutung. Eine Korrelation mit der Schwere der Restsymptomatik bestand nicht. Für den Noradrenalinspiegel hingegen stand die aktuelle Schwere der Restsymptomatik im Vordergrund. Dies galt jedoch nicht für die Noradrenalinreaktivität. Es ergaben sich also vor allem für die dopaminerge Stressreaktivität Hinweise auf eine überdauernde Veränderung (*Trait-Faktor*), wäh-

rend die Veränderungen der Cortisol- und Noradrenalinreaktivität reversibel zu sein scheinen (*State*-Faktor).

Konsistente Zusammenhänge zwischen neuroendokrinologischen und psychometrischen Daten konnten nicht dokumentiert werden. Im Rahmen der umfangreichen Korrelationsanalysen zeigten sich lediglich einige wenige statistisch signifikante Zusammenhänge. Für das Cortisol ergab sich ein Zusammenhang, mit dem maximalen Cortisolanstieg. Die Ausprägungen im Bereich der verschiedenen psychometrischen Dimensionen schienen also vom Cortisolspiegel weitestgehend unabhängig zu sein. Eine niedrige Cortisolresponsivität hingegen ging mit einer erhöhten Wachheit, einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Kritik und einer niedrigeren Toleranz gegenüber Arbeitsüberlastung einher, während es so schien, als stünde eine höhere Responsivität mit problemorientiertem Bewältigungsverhalten in Zusammenhang. Bei einer verringerten Cortisolresponsivität wurde von mehr Stress ausgegangen. Problemorientiertes Bewältigungsverhalten war gegenüber emotionszentriertem Verhalten eher bei Personen zu vermuten die weniger Stress erleben, weil sie Situationen insgesamt besser bewältigen konnten.

Für das Dopamin gab es lediglich eine nennenswerte Korrelation. Ein Zusammenhang bestand zwischen der Skala „Herausforderung“ der PASA und dem maximalen Dopaminanstieg. Diejenigen Probanden, die die Situation als Herausforderung wahrnahmen, reagierten mit einem höheren Dopaminanstieg.

Erhöhte Noradrenalinwerte korrelierten nicht nur mit dem BDI, sondern auch mit den Skalen Stimmung und Schläfrigkeit des Befindlichkeitsfragebogens. An dieser Stelle sei eine Studie von Feist (2007) vorgestellt. Untersucht hatte der Autor die Erfassung des momentanen Gefühlszustands unter Verwendung des BDI während des augenblicklichen Erlebens von negativen Gefühlen, bei depressiven Patienten. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsschweregrad und dem Erleben einer gedrückten Stimmung gefunden, darüber hinaus ließ sich eine Beziehung zwischen dem Grad der Schläfrigkeit („müde“ vs. „schläfrig“) und der Depressivität aus den Ergebnissen der Untersuchung ableiten. Anders als beim Dopamin zeigte

sich für das Noradrenalin ein negativer Zusammenhang mit der Skala „Herausforderung“. Gleichzeitig erschien die Situation beherrschbarer (VAS), je größer der maximale Noradrenalin Spiegel war. Gemäß der vorliegenden Befunde lässt sich vermuten, dass die physiologisch messbaren Dopamin- und Noradrenalinwerte am ehesten in Verbindung mit der Einschätzung der gegenwärtigen Stresssituation stehen und weniger mit überdauernden Aspekten wie chronischem Stress, Stressanfälligkeit und/oder Bewältigungsverhalten.

4.2 METHODISCHE STÄRKEN UND BEGRENZUNGEN

In der hier vorliegenden stressassoziierten Untersuchung sollten Patienten in Remission, also nach einer akuten depressiven Episode, untersucht werden. Es ist allgemein bekannt, dass die physiologische Stressreaktion durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Während es zumindest für einige Messparameter bereits fundierte Ergebnisse an depressiven Patienten gibt, war bislang unklar, wie sich die Stressantwort von remittierten Patienten präsentieren wird. Methodisch wünschenswerter wäre der Einschluss ausschließlich Euthymer gewesen. Das bedeutet den Einschluss solcher Patienten, die nach der depressiven Episode komplett symptomfrei gewesen wären. Allerdings sollte auch der Zeitraum nach der Entlassung aus der stationären Behandlung einigermaßen konstant gehalten werden, sowie die Tatsache Berücksichtigung finden, dass nicht alle Patienten komplett remittieren. Aus diesem Grund entschieden wir uns in der Planung für die Untersuchung teilremittierter Patienten. Patienten, die weiterhin die Kriterien einer schweren depressiven Episode erfüllten, wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen nicht von einem Remissionsprozess ausgegangen werden konnte. Aufgrund der Tatsache, dass in der statistischen Analyse der Daten jeweils sowohl Gruppenunterschiede als auch Zusammenhänge mit dem Schweregrad der depressiven Restsymptomatik untersucht wurde, ließen sich Aussagen darüber machen, ob entstandene Effekte möglicherweise durch das Ausmaß der Depressivität erklärbar sind.

Die Stichprobenziehung und die Größe der Stichprobe, der Bildungsstand der Teilnehmer, die für die Untersuchung definierten Auswahlkriterien, der Zeitpunkt und Ort der Untersuchung sowie spezielle Aspekte wie z. B. das Anlegen der Venenverweikanüle stellen methodisch relevante Aspekte der Untersuchung dar. Diese Aspekte sind als Variablen in unterschiedlichem Maße dazu in der Lage die Untersuchungsergebnisse zu beeinflussen. Angesichts der relativ kleinen Stichprobengröße muss von einer erschwerten Interpretation der Ergebnisse ausgegangen werden. Problematisch gestaltete sich hierbei die Auswertung der Ergebnisse konkret im Bezug auf die Effektstärke der verwendeten Tests. So könnten mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen nicht in vollem Umfang erkannt werden. Trotzdem wiesen die deskriptiven und teilweise signifikanten Untersuchungsergebnisse auf eine Tendenz hin. Großen Wert legten wir auf eine hohe Standardisierung der Untersuchung um möglichst viele konfundierende Variablen ausschließen, respektive adäquat kontrollieren zu können. Trotz des standardisierten Vorgehens waren Beeinflussungen der Stressreaktion durch unterschiedliche Variablen nicht vollständig auszuschließen, sodass auch hier eine Beeinträchtigung der neuroendokrinen Ergebnisse möglich war. Unter anderem stellen das Alter (Kudielka et al., 2004), die Geschlechtsverteilung sowie der Menstruationszyklus und die Einnahme oraler Kontrazeptiva wichtige Effekte auf die HPA-Achsenaktivität gesunder Probanden dar (Kirschbaum et al., 1999). Stressreaktionen bei Frauen, die sich in der lutealen Phase befinden und die Einnahme von Kontrazeptiva führen zu einem signifikant geringeren Nachweis von freiem Cortisol (Kirschbaum et al., 1999; Kirschbaum et al., 1995; Kirschbaum et al., 1996). Bangasser und Valentino (2012) berichteten über einen möglichen geschlechtsbezogenen Verzerrungseffekt mit einem charakteristischen Anstieg des Hormons CRH bei Frauen als Zeichen einer Stressreaktivität, vor allem in Zeiten erhöhter Östrogensekretion. Geschlechtsunterschiede in der Funktionsweise des HPA-Systems sind bereits vorbeschrieben worden, so fand sich eine gesteigerte CRH-Aktivität als Zeichen einer Variation der Hormonkonzentrationen bei depressiven Frauen im Vergleich zu Männern und gesunden Probanden (Young & Ribeiro,

2006). Neueste Erkenntnisse wiesen auch darauf hin, dass Männer intensiver auf Leistungsfaktoren mit Aggressivität respondierten und auch physiologisch stärker auf Stress reagierten. Die weibliche Stressreaktion wird hingegen subjektiv als emotional belastender beschrieben und häufiger von der Ausbildung eines negativen Affekts und Angst begleitet (Seidel, et al., 2013). Um relevante Störfaktoren möglichst zu minimieren, wurden die Gruppen zunächst nach Alter und Geschlecht parallelisiert. Eine weitere Limitation ergibt sich dadurch, dass wir die Geschlechter nicht in einzelne Gruppen untergliederten, wodurch keine geschlechtsspezifische Differenzierung der Ergebnisse möglich war. Zukünftige Untersuchungen mit wesentlich größeren Stichproben könnten sich zum Ziel machen, diesbezüglich aussagekräftige Daten zu gewinnen und bereits im Vorfeld die Patienten und Probanden nach diesem Einschlusskriterium auszuwählen. Die Untersuchungen erfolgten zur gleichen Tageszeit am Nachmittag, da zu diesem Zeitpunkt der Cortisolspiegel aufgrund des zirkadianen Rhythmus am konstantesten ist. Darüber hinaus wurde in derselben Einrichtung untersucht, um identische Voraussetzungen zu schaffen. Im Vorfeld der Untersuchung erhielten alle Versuchsteilnehmern ein Glas Apfelsaft (0,2 Liter), um mögliche Blutzuckerschwankungen in Folge der anstehenden Stresssituation zu verringern. Die Punktion der Vene mit einer Braunüle (Venovenverweilkanüle), die für die Studienteilnehmer ebenfalls zu einer Form des Stresses beitragen und potentiell zu einer Beeinflussung der Ausgangswerte führen kann, erfolgte durch einen erfahrenen Oberarzt der Klinik. Es wurde ausreichend Zeit dazu gegeben, damit sich die Studienteilnehmer für die anstehende Untersuchung vorbereiten und sich auf die Umgebung im Labor mental akklimatisieren konnten.

Ein weiterer Erkenntnisgewinn dieser Arbeit für die Entwicklung zukünftiger Studiendesigns war ein Verzicht auf eine spezifische Eingrenzung der pharmakologischen Therapie, welche in der Lage ist eine Normalisierung der HPA-Achsenaktivität zu bewirken und darüber hinaus auch die Neurotransmittersysteme beeinflusst (vgl. 4.2). Die aktuelle Medikation sollte als konfundierende Variable zukünftig in die Analyse einbezogen werden und obligat berücksichtigt werden da ein potentiell ver-

zerrender pharmakologischer Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. In diesem Zusammenhang müssen auch ethisch relevante Aspekte berücksichtigt werden, die sich daraus ergeben, dass depressive Patienten in stabiler Remission zukünftig unter Umständen über Jahre medikamentös weiter behandelt werden müssen, um nicht wieder rezidivierend zu erkranken. Aus diesem Grund ist daher eine für reine Forschungszwecke bedingte Unterbrechung der medikamentösen Therapie aus medizinischen und ethischen Gesichtspunkten als bedenklich anzusehen. In der vorliegenden Untersuchung war die kontinuierliche pharmakotherapeutische Behandlung der Patienten während der ambulanten Therapie und zum Zeitpunkt der Datenerhebung daher nicht vermeidbar. So könnte man in zukünftigen Studien explizit auf verschiedenste Pharmakotherapien hinweisen und diese dezidiert hinsichtlich der Substanzklassen unterteilen. Bei der Interpretation der psychometrischen Testungen ist erwähnenswert, dass die vorliegende Studie teilremittierte Patienten untersuchte und damit zumindest das Risiko einer störungsspezifischen Konfundierung für die betrachteten psychometrischen Tests minimierte. Für akut an einer Depression erkrankte Patienten scheinen Leistungseinbußen, verursacht durch eine Herabsetzung der Aufmerksamkeit bei kognitiven Tests, vorzuliegen (Weingartner et al., 1981).

4.3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Analyse von Stressreaktionen ist aufgrund erheblicher wirtschaftlicher Konsequenzen durch stressassoziierte Erkrankungen für die Gesellschaft von wissenschaftlichem Interesse. Die Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit schätzt, dass bis zu 60 % aller verlorenen Arbeitstage mit stressassoziierten Problemen zusammenhängen (Cox & Rial-González, 2002). Es wird vermutet, dass bis zu 70 % aller Erkrankungen auf Stress zurückzuführen sind (Stauder, 2009). Dies gilt auch für die Depression, die zu der häufigsten psychiatrischen Erkrankung zählt und als chronische Erkrankung angesehen wird. Unter Einbeziehung der direkten und indirekten Kosten, verursacht durch Depressionen, geht man von einem wirtschaftlichen Verlust von 17 Milliarden Euro pro Jahr allein in Deutschland aus

(Holsboer, 2001b). Der Zusammenhang zwischen chronischen Stress und der Ausbildung von depressiven Episoden ist zumindest neurobiologisch gut gesichert (vgl. 1.3). Neuropsychologische und neuroendokrinologische Zusammenhänge bei teilremittierten depressiven sind weniger gut untersucht. Gesundheitspolitische Aspekte von psychischen Belastungen nehmen an Bedeutung zu (Röttinger et al., 2003). Nicht zuletzt zur Förderung von Prävention und neuen Behandlungsstrategien stellt die Erforschung von Depressionen und Stress eine hohe gesellschaftliche Relevanz dar. Bei der Interpretation der Ergebnisse wurde verfolgt, ob die Untersuchungsbefunde als *State*- (zustands- und zeitabhängige Variablen) bzw. als *Trait*-Faktoren (Merkmale, die sich lebenslang halten und lediglich in der Ausprägung variieren können) bewertet werden können. Das vorliegende Studiendesign eignete sich nur begrenzt dazu, Aussagen über das Vorliegen von *State*- bzw. *Trait*-Faktoren treffen zu können. Bis auf den Hinweis auf eine überdauernde Veränderung (*Trait*-Faktor) für die dopaminerge Stressreaktivität zeigten sich keine wegweisenden Befunde. Es gilt zukünftig z. B. unter Anwendung von Längsschnittstudien heraus zu finden, ob Abweichungen zwischen teilremittierten und gesunden Probanden für bestimmte Variablen replizierbar sind (vgl. 4.1). Dadurch könnten Rückschlüsse auf mögliche *Trait*-Faktoren und eine langfristige Vulnerabilität für depressive Erkrankungen gezogen werden. In der Literatur finden sich bislang wenige vergleichbare Studien mit teilremittierten Depressiven, die den Zusammenhang der Stresseinwirkung im Allgemeinen im Gruppenvergleich untersucht haben. Für die vorliegende Untersuchung lassen sich in Zusammenschau aller statistischer Ergebnisse folgende Kernaussagen formulieren:

Teilremittierte depressive Patienten unterscheiden sich bezüglich der neuroendokrinologischen Reaktionen auf Stress nicht signifikant von Gesunden. Außerdem sind ehemals depressive Patienten nicht weniger belastbar als Gesunde. Die Gruppe der teilremittierten Patienten trat darüber hinaus nicht durch defizitäre Bewältigungsstrategien auf soziale Stressoren hervor. Es konnte nicht bestätigt werden, dass teil-

remittierte Patienten durch mehr relevante Stressoren und chronischen Stress belastet sind als die ihnen gegebübergestellten gesunden Probanden.

Neuroendokrinologisch weisen höhere Cortisol-Baselineausgangswerte konsekutiv auch höhere Baselinewerte des Noradrenalins auf. Weiterhin stellte sich heraus, dass der maximale Noradrenalinanstieg vom Ausmaß der Depressivität abhängig war. Das heißt je depressiver ein Patient war, desto höher war auch der Noradrenalin-Spiegel im Blut. Statistisch war ein signifikanter Zusammenhang für den Dopamin-ausgangswert mit dem maximalen Dopaminanstieg ersichtlich: Je höher der Dopamin-spiegel in der basalen Messung war, desto größer war auch der Dopaminanstieg infolge des sozialen Stressors. Der Hinweis auf eine überdauernde Hemmung des dopaminergen Systems bei Depressionen, wie er in der Literatur vorbeschrieben, zeigte sich auch anhand der hier erhobenen Daten.

Die Korrelation zwischen neuroendokrinologischen und psychometrischen Daten ergibt zwar kein einheitliches Bild, sollte aber mit spezifischeren Testverfahren für Folgeuntersuchungen ein zukünftiges Ziel darstellen, damit signifikante Ergebnisse präsentiert werden können.

Ein nach Geschlechtern getrenntes Studiendesign könnte zu einer besseren Einschätzung des Einflusses von Stress im Unterschied zwischen Frauen und Männern dienen und so die Detektion geschlechtsspezifischer Unterschiede möglich machen. Die variable Pharmakotherapie sollte künftig ebenfalls durch Einschlusskriterien definiert werden, damit ein direkterer Vergleich zwischen den Studienteilnehmern ermöglicht wird und so Störfaktoren mit Einfluss auf das HPA- und Neurotransmitter-System kontrolliert bzw. minimiert werden können. Möglicherweise können in folgenden Untersuchungen so homogenere statistische Ergebnissen erzielt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Agelink, M.W., Lemmer, W., Malessa, R., Zeit, T., & Klieser, E. (1998). Improvement of neurocardial vagal dysfunction after successful antidepressive treatment with electroconvulsive therapy. *European Psychiatry*, 13, Supplement 4, 259.

Agelink, M.W., Majewski, T., Wurthmann, C., Postert, T., Linka, T., Rotterdam, S., & Klieser, E. (2001). Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *Journal of Affect Disorder*, 62, 187-198.

Agelink, M.W., Boz, C., Ullrich, H., & Andrich, J. (2002). Relationship between major depression and heart rate variability: clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research*, 113, 139-149.

Agelink, M.W., Baumann, B., Sanner, S., Kavuk, I., & Mück-Weymann, M. (2004). Komorbidität zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Depressionen. *Psychoneuro*, 30, 541-547.

Agelink, M.W., Klimke, A., Cordes, J., Sanner, D., Kavuk, I., Malessa, R., Klieser, E., & Baumann, B. (2004). A functional-structural model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *European Journal of Medical Research*, 9, 37-50.

Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., van der Pompe, G., den Boer, J.A., & Lederbogen, F. (2008). Pituitary-Adrenal and Sympathetic Nervous System Responses to Stress in Women Remitted From Recurrent Major Depression. *Psychosomatic Medicine*, 70, 461-467.

Alexopoulos, G.S. (2001). "The Depression-Executive Dysfunction Syndrome of Late Life": A Specific Target for D3 Agonists? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 22-29.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR)*. (4th edition). Washington D.C.: American Psychiatric Association. [Deutsche Bearbeitung: Saß, H., Wittchen, H.U., Zaudig, M., & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV-TR)*. Göttingen: Hogrefe.

Aneshensel, C.S., & Frerichs, R.R. (1982). Stress, support, and depression: a longitudinal causal model. *Journal of Community Psychology*, 10, 363-375.

Aneshensel, C.S., & Huba, G.J. (1984). An integrative causal model of the antecedents and consequences of depression over one year. *Research in Community & Mental Health*, 4, 35-72.

Aston-Jones, G., & Cohen, J.D. (2005). An Integrative Theory of Locus Coeruleus-Norepinephrine Function: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annual Review of Neurosciens*, 28, 403-450.

Bagley, S.L., Weaver, T.L., & Buchanan, T.W. (2011). Sex differences in physiological and affective responses to stress in remitted depression. *Physiology & Behavior*, 104, 180-186.

Bangasser, D.A., & Valention, R.J. (2012). Sex Differences in Molecular and Cellular Substrates of Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32, 709-723.

Beblo, T., & Herrmann, M. (2001). Pathophysiologie und neuropsychologische Aspekte depressiver Störungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12, 264-275.

- Beck, A.T., Rush, J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Hautzinger, M. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Testhandbuch (2., überarbeitete Auflage). Bern: Huber.
- Becker, P., Schulz, P., & Schlotz, W. (2004). Persönlichkeit, chronischer Stress und körperliche Gesundheit. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 12, 11–23.
- Beesdo-Baum, K., & Wittchen, H.-U. (2011). Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie (S. 880-911). In: Wittchen, H.U., & Hoyer, J. (Herausgeber) (2. Auflage). *Klinische Psychologie und Psychotherapie*. Berlin: Springer.
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009a). Beyond Diathesis Stress: Differential Susceptibility to Environmental Influences. *Psychological Bulletin*, 135, 885-908.
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009b). The Nature (and Nurture?) of Plasticity in Early Human Development. *Perspectives on Psychological Science*, 4, 345-351.
- Benkert, O., & Hippus, H., (2007). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (6. Auflage). Springer: Heidelberg. 79, 481.
- Benkert, O., Hautzinger, M., Graf-Morgenstern, M., Heiser, P., Schulz, E., & Hiemke, C. (2012). *Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten* (2. Auflage). Springer: Berlin. 132-133.
- Beskow, J., Gottfries, C.G., Roos, B.E., & Winblad, B. (1976). Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 53, 7–20.

Berger, M., Bossert, S., Krieg, J.C., Dirlich, G., Ettmeier, W., Schreiber, W., & von Zerssen, D. (1987). Interindividual differences in the susceptibility of the cortisol system: an important factor for the degree of hypercortisolism in stress situations? *Biological Psychiatry*, 22, 1327-1339.

Berman, R.M., Narasimhan, M., Miller, H.L., Anand, A., Cappiello, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1999). Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Archives of General Psychiatry*. 56, 395-403.

Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P.J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*, 182, 54-57.

Birbaumer, N., & Schmidt, R.F., (1999). *Biologische Psychologie* (5. Auflage) (S. 150). Berlin: Springer.

Bodenmann, G., Cina, A., & Schwerzmann, S. (2001). Individuelle und dyadische Copingressourcen bei Depressiven. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 30, 194-203.

Boland, R.J., & Keller, M.B. (2009). Course and outcome of depression. In: Gotlib, I.H., Hammen, C.L. *Handbook of Depression* (Second Edition). New York: Guilford.

Borkenau, P., & Ostendorf, F. (1991). Ein Fragenbogen zur Erfassung fünf robuster Persönlichkeitsfaktoren. *Diagnostika*, 37, 29-41.

Bourne, H.R., Bunney, W.E. Jr, Colburn, R.W., Davis, J.M., Davis, J.N., Shaw, D.M., & Coppen, A.J. (1968). Noradrenaline, 5- hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet*, 292, 805-808.

Bowirrat, A., & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132, 29-37.

Boyer, P., Lecrubier, Y., Stalla-Bourdillon, A., & Fleurot, O. (1999). Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology*, 39, 25-32.

Brakemeier, E-L., Schramm, E., & Hautzinger, M. (2012). Chronische Depression. *Fortschritte der Psychotherapie* (S. 20-25). Göttingen: Hogrefe.

Brunson, K.L., Avishai-Eliner, S., Hatalski, C.G., & Baram, T.Z. (2001). Neurobiology of the stress response early in life: evolution of a concept and the role of corticotropin releasing hormone. *Molecular Psychiatry*, 6, 647-656.

Burke, H.M., Davis, M.C., Otte, C., & Mohr, D.C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 846-856.

Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (1996). Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, 128, 331-342.

Cannon, W. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *American Journal of the Medical Sciences*, 189, 1-15.

Carney, R.M., Freedland, K.E, Stein, P.K., Skala, J.A., Hoffmann, P., & Jaffe, A.S. (2000). Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 62, 639-647.

Carroll, B.J., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N.E., Wilson, W.H., Iranmanesh, A., Liu, P.Y., & Veldhuis, J.D. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in Depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 90–103.

Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin*, 52, 597-617.

Christensen, N.J., Vestergaard, P., Sorensen, T., & Rafaelsen, O.J. (1980). Cerebrospinal fluid adrenaline and noradrenaline in depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 61, 178–182.

Chopra, K.K., Ravindran, A., Kennedy S.H., Mackenzie, B., Matthews, S., Anisman, H., Bagby, R.M., Farvolden, P., & Levitan, R.D. (2009). Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1235-1241.

Claes, S.J. (2004). Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Annals of Medicine*, 36, 50-61.

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.

Comings, D.E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*, 126, 325-341.

Condren, R.M., O'Neill, A., Ryan, M.C.M., Barrett, P., & Thakore, J.H. (2001). HPA axis response to a psychological stressor in generalized social phobia. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 693-703.

Cordes, J., Kratz, J., Jänner, M., Kirschbaum, C., Henning, U., Supprian, T., & Klimke, A. (2005). Hormonelle Responsivität auf sozialen Stress bei Depression, ein Prognosemerkmal?. *Der Nervenarzt*, Supplement 1, 82, DGPPN Kongress, Berlin.

Cordes, J., Werner, C., Henning, U., Jänner, M., & Klimke, A. (2005). Hormonal responsiveness to social stress in major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6, 195, Wien, Österreich, 8th World Congress of Biological Psychiatry.

Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 113, 1237-1264.

Coppen, A. (1976). 5-Hydroxytryptamine (5-HT) in the whole-blood of patients with depressive illness. *Postgraduate Medical Journal* 52, 156-158.

Cox, T., & Rial-González, E. (2002). Work-related stress: the European picture. Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work, 4-6.

Crawford, J.R., & Henry, J.D. (2004). The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 43, 245-265.

Degkwitz, R., Frowein, R., Kulenkampff, C., & Mohs, U. (1960). Über die Wirkungen des L-Dopa beim Menschen und deren Beeinflussung durch Reserpin, Chlorpromazin, Iproniazid und Vitamin B₆. *Journal of Molecular Medicine*, 38, 120-123.

- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., & Noëls, M. (1998). Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269–301.
- Deleon-Jones, F., Maas, J.W., Dekirmenjian, H., & Sanchez, J. (1975). Diagnostic subgroups of affective disorders and their urinary excretion of catecholamine metabolites. *Am Journal of Psychiatry*, 132, 1141–1148.
- Dickerson, S.S., & Kemeny, M.E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin* 130, 355-391.
- Dilling, H., & Freyberger, H.J. (2008). Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. (4. Auflage). Verlag Hans Huber. 132-151.
- Drexler, D. (2006). Das integrierte Stress-Bewältigungsprogramm ISP. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Ebert, D., & Lammers, C.H. (1997). Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Der Nervenarzt*, 68, 545-555.
- Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Biological Psychology* 57, 141–152.
- Ehlert, U., von Känel, R., Heim, C., & Miller, A.H. (2011). *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (S. 365-383). Berlin: Springer.
- Eriksson, B.M., & Persson, B.A. (1982): Determination of catecholamines in rat heart tissue and plasma samples by liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography*, 228, 143-54.

Ewans, G.W., & English, K. (2002). The Environment of Poverty: Multiple Stressor Exposure, Psychophysiological Stress, and Socioemotional Adjustment. *Child Development*, 73, 1238-1248.

Feist, A. (2007). Struktur der Persönlichkeit und der Gefühle bei Depression. Volltextserver der Virtuellen Fachbibliothek Psychologie, Universität des Saarlands, Fachgruppe Universität zu Köln, <http://psydok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/954/> (21.08.2013).

Ferring, D., & Filipp, S.H. (1989). SEBV, Skala zur Erfassung des Bewältigungsverhalten. (deutsche Kurz-Version der Ways of Coping Checklist, WCCL; Folkman, S., & Lazarus R.S., 1980). *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 10, 189-199.

Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, 72, 67-73.

Gaab, J., Hammerfald, K., & Ehlert, U. (2003). Association between general stress susceptibility and cortisol responses to acute psychosocial stress. Universität Zürich: Forschungsdatenbank. <http://www.research-projects.uzh.ch/p3838.htm> (11.07.2012).

Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U.M., & Ehlert, U. (2005). Psychological determinants of cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 599-610.

Gaebel, W., & Zielasek J. (2008). Ätiopathogenetische Konzepte und Krankheitsmodelle in der Psychiatrie. In: Möller, H.J., Laux, G., Kapfhammer H.P. *Psychiatrie und Psychotherapie* (3. Auflage) (S. 41). Stuttgart: Thieme.

Galaif, E., Sussman, S., Chou, C.P., & Wills, T. (2003). Longitudinal relations among depression, stress and coping in high risk youth. *Journal of Youth and Adolescence*, 32, 243 – 258.

Gekle, M., Wischmeyer, E., Gründer, S., Marlen, P., Schwab, A., Markwardt, F., Klöcker, N., Baumann, R., & Marti, H. (2010). *Taschenlehrbuch Physiologie* (S. 485). Stuttgart: Thieme.

Geoffroy, M., Tvede, K., Christensen, A.V., & Schou, J.S. (1991). The effect of imipramine and lithium on „learned helplessness“ and acetylcholinesterase in rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 93-97.

Gibbons, J.L. (1966). The secretion rate of corticosterone in depressive illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 10, 263 - 266.

Goddard, A.W., Ball, S.G., Martinez, J., Robinson, M.J., Yang, C.R., Russell, J.M., & Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and Anxiety* 27, 339-50.

Gotthardt, U., Schweiger, U., Fahrenberg, J., Lauer, C.J., Holsboer, F., & Heuser, I. (1995). Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *American Journal of Physiology*, 268, 865-873.

Halaris, A.E. (1978). Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in manic psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 135, 493-494.

Hamilton, M. (1986). The Hamilton rating scale for depression. In Sartorius, N., & Ban, T.A. (Herausgeber). *Assessment of depression* (S. 278-296). Berlin: Springer.

- Hammen, C. (1991). Generation of Stress in the Course of Unipolar Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 555-561.
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293-319.
- Hammen, C. (2006). Stress Generation in Depression: Reflections on Origins, Research, and Future Directions. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 1065-1082.
- Härter, M., Berger, M., Schneider, F., & Ollenschläger, G. (2010). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Nationale VersorgungsLeitlinie - Unipolare Depression (S. 61). Berlin: Springer.
- Hatzinger, M., Holsboer-Trachsler, E., & Müller-Spahn, F. (2002). Affektive Störungen. in: Gabel, W., & Müller-Spahn, F. (Herausgeber). *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen* (S. 381). Stuttgart: Kohlhammer.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch. 2. überarbeitete Auflage. Bern: Verlag Hans Huber.
- Healy, D., & Savage, M. (1998). Reserpine exhumed. *British Journal of Psychiatry*. 172, 376-8.
- Hegerl, U., & Rupprecht, R. (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen* (S.431, 443). Heidelberg: Springer.
- Heim, C., Newport, J., Heit, S., Graham, Y.P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H., & Nemeroff, C.B. (2000). Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *Journal of the American Medical Association*, 284, 592-597.

Heinz, A. (1999). Anhedonie – nosologieübergreifendes Korrelat einer Dysfunktion des dopaminergen Verstärkungssystems? *Nervenarzt*, 70, 391–398.

Held, J., Bibouche, S., Billmann, L., Holbein, M., Kempf, M., & Kröll, T. (2011). Was bewegt junge Menschen?: Lebensführung und solidarisches Handeln junger Beschäftigter im Dienstleistungsbereich. VS Verlag für Sozialwissenschaften (S. 307). Wiesbaden: Springer.

Heßlinger, B., Härter, M., Barth, J., Klecha, D., Bode, C., Walden, J., Bengel, J., & Berger, M. (2002). Komorbidität von depressiven Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Implikationen für Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie. *Nervenarzt*; 73, 205-218.

Heuser, I. (1998). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System in Depression. *Pharmacopsychiatry*, 31, 10-13.

Hewitt, P.L., Flett, G.L., & Mosher, S.W. (1992). The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 14, 247-257.

Holsboer, F. (1999). Molekulare Mechanismen der Depressionstherapie. In: Ganten, D., & Ruckpaul, K. (1999). Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Handbuch der Molekularen Medizin* (S. 280). Berlin: Springer.

Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477-501.

Holsboer, F. (2001a). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implicatons for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62, 77–91.

Holsboer, F. (2001b). Prospects for antidepressant drug discovery. *Biological Psychology*, 57, 47-65.

Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation. *Endocrine Reviews*, 17, 187-205.

Inglis, F.M., & Moghaddam, B. (1999). Dopaminergic Innervation of the Amygdala Is Highly Responsive to Stress. *Journal of Neurochemistry*, 72, 1088-1094.

Jimerson, D. (1987). Role of dopaminergic mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer, H. (Herausgeber). *Psychopharmacology: the third generation of progress* (S. 505-511). New York: Raven.

Juruena, M.F., Cleare, A.J., Papadopoulos, A.S., Poon, L., Lightman, S., & Pariante, C.M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology*, 189, 225-235.

Kaluza, G. (2011). *Stressbewältigung: Trainingsmanual zur psychologischen Gesundheitsförderung* (S. 17). Berlin: Springer.

Kapfhammer, H.P. (2007). *Depressive Störungen. Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung auch in der Primärversorgung*. Internist: Berlin, 48, 173-188.

Kaufman, J., Martin, A., King, R.A., & Charney, D. (2001). Are Child-, Adolescent-, and Adult-Onset Depression One and the Same Disorder? *Biological Psychiatry*, 49, 980-1001.

Kelsoe, J.R., (1997). The genetics of bipolar disorders. *Moskovskogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Psikhiatrii*, 27, 285-292.

Kendler, K.S., Kessler, R.C., Walters, E.E., MacLean, C., Neale, M.C., Heath, A.C., & Eaves, L.J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an

episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 833-842.

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, 837-841.

Kessing, L.V. (2004). Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 153-156.

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: A overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-169.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M., & Hellhammer, D.H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'- a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M., & Hellhammer, D.H. (1995). Preliminary Evidence for Reduced Cortisol Responsivity to Psychological Stress in Woman Using Oral-Contraceptive Medication. *Psychoendocrinology*, 20, 509-514.

Kirschbaum, C., Platte, P., Pirke, K., & Hellhammer, D. (1996). Adrenocortical activation following stressful exercise: Further evidence for attenuated free cortisol responses in women using oral contraceptives. *Stress Medicine*, 12, 137-143.

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, 154– 162.

Kirschbaum, C., & Heinrichs, M. (2011). Biopsychologische Grundlagen (S. 2013). In: Wittchen, H.U., & Hoyer, J. (Herausgeber) (2. Auflage). Klinische Psychologie und Psychotherapie. Berlin: Springer.

Koolhaas, J.M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S.F., Flügge, G., Kortei, S.M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M., & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1291-1301.

Kudielka, B.M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D.H., & Kirschbaum, C. (2004). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 83-98.

Kudielka, B.M., Wüst, S., & Hellhammer, D.H. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 2-18.

Kuiper, N.A., Olinger, L.J., & Lyons, L.M. (1986). Global Perceived Stress Level as a Moderator of the Relationship between Negative Life Events and Depression. *Journal of Human Stress*, 12, 149-153.

Kunugi, H., Hori, H., Adachi, N., & Numakawa, T. (2010). Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 447-459.

Lambert, G., Johansson, M., Agren, H., & Friberg, P. (2000). Brain norepinephrine and dopamine in treatment refractory depression: evidence in support of the catecholamine hypothesis of depression. *Archives of General Psychiatry*, 57, 787-793.

Lange, C., Zschucke, E., Ising, M., Uhr, M., Birmaher B., & Adli, M. (2013). Evidence for a normal HPA axis response to psychosocial stress in patients remitted from depression. *Psychoneuroendocrinology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.033>.

Lataster, J., Collip, D., Ceccarini, J., Haas, D., Booik, L., van Os, J., Pruessner, J., Van Laere, K., & Myin-Germeys, I. (2011). Psychosocial stress is associated with in vivo dopamine release in human ventromedial prefrontal cortex: A positron emission tomography study using [(18)F]fallypride. *NeuroImage*, 4, 1081-1089.

Lazarus, R.S., & Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal and Coping* (S. 21, 32-38). New York: Springer.

Lechin, F., van der Dijs, B., & Benaim, M. (1996). Stress versus Depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 20, 899-950.

Lemke, M.R. (1999). Motorische Phänomene der Depression. *Der Nervenarzt*, 70, 600–612.

Lemke, M.R. (2007). Dopaminagonisten als Antidepressiva. *Der Nervenarzt*, 78, 31-38.

Leonard, B.E. (1991). Antidepressants. Current concepts of mode of action. *Encephale*, 17, 127-131.

Leonard, B.E. (1997). Noradrenaline in basic models of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 7, 11-16.

Lépine, J.P., Gastpar, M., Mendlewicz, O., & Tylee, A. (1997). Depression in the community: the first pan European study DEPRES (Depression Research in European Society). *International Clinical Psychopharmacology*, 12, 19–29.

Litzcke, S., & Schuh, H. (2013). *Stress, Mobbing, Burn-out am Arbeitsplatz* (S. 21). Berlin: Springer.

Lok, A., Mocking, R.J.T., Ruhé, H.G., Visser, I., Koeter, M.W.J., Assies, J., Bockting, C.L.H., Olff, M., & Schene, A.H. (2011). Longitudinal hypothalamic–pituitary–adrenal axis trait and state effects in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 892–902.

Maes, M., Meltzer, H., Cosyns, P., Calabrese, J., D’Hondt, P., & Blockx, P. (1994). Adrenocorticotrophic hormone, [beta]-endorphin and cortisol responses to oCHR in Unipolar Depressed Patients pretreated with Dexamethasone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychology*, 18, 1273–1292.

Marneros, A. (2004). *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen* (S. 339). Stuttgart: Thieme.

Martin, J.V., Edwards, E., Johnson, J.O., & Henn, F.A. (1990). Monoamine Receptors in an Animal Model of Affective Disorder. *Journal of Neurochemistry*, 55, 1142–1148.

Martin, R.A., Kazarin, S.S., Breiter, H.J. (1995). Perceived stress, life events, dysfunctional attitudes, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 17, 81–95.

Martin, P., Soubrié, P., & Puech, A.J. (1990). Reversal of helpless behavior by serotonin uptake blockers in rats. *Psychopharmacology*, 101, 403–407.

Mason, J.W. (1968). A Review of Psychoendocrine Research on the Pituitary-Adrenal Cortical System. *Psychosomatic Medicine*, 30, 576-607.

Mason, J.W. (1971). A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. *Journal of Psychiatric Research*. 8, 323-333.

McCullough Jr., J.P., Klein, D.N., Borian, F.E., Howland, R.H., Riso, L.P., Keller, M.B., Banks, P.L.C. (2003). Group Comparisons of DSM-IV Subtypes of Chronic Depression: Validity of the Distinctions, Part 2. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 112, 614-622.

Mehler-Wex, C. (2008). Depressive Störungen. Manuale psychischer Störungen bei Kindern Jugendlichen (S. 40, 64). Berlin: Springer.

Meites, T.M., Deveney, C.M., Steele, K.T., Holmes, A. J., & Pizzagalli, D.A. (2008). Implicit depression and hopelessness in remitted depressed individuals. *Behaviour Research and Therapy* 46, 1078–1084.

Messinger, P., Thünker, J., & Cordes, J. (2014). Reaktivität auf psychosozialen Stress bei teilremittierten depressiven Patienten, Kolloquiumsvortrag, Düsseldorf.

Metalsky, G.I., Halberstadt, L.J., & Abrahamson, L.Y. (1987). Vulnerability to Depressive Mood Reactions: Toward a More Powerful Test of the Diathesis-Stress and Causal Mediation Components of the Reformulated Theory of Depression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 386-393.

Metalsky, G.I., & Joiner, T.E. (1992). Vulnerability to Depressive Symptomatology: A Prospective Test of the Diathesis-Stress and Causal Mediation Components of the Hopelessness Theory of Depression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63, 667-675.

Miller, H.L., Ekstrom, R.D., Mason, G.A., Lydiard, R.B., & Golden, R.N. (2001). Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, 24, 617-23.

Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., & Kawahara, R. (2006). Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 531-534.

Monroe, S.M., & Simons, A.D. (1991). Diathesis—Stress Theories in the Context of Life Stress Research Implications for the Depressive Disorders. *Psychological Bulletin*, 110, 406-425.

Morris, M.C., Rao, U., & Garber, J. (2012). Cortisol Responses to Psychosocial Stress Predict Depression Trajectories: Social-Evaluative Threat and Prior Depressive Episodes as Moderators. *Journal of Affective Disorders*, 143, 223-230.

Müller, N., & Strohbach, D. (2005). Depressionen – Krankheitsbild und Therapie (S. 15). Eschborn: Govi.

Nahshoni, E., Aizenberg, D., Sigler, M., Zalsman, G., Strasberg, B., Imbar, S., & Weizman, A. (2001). Heart rate variability in elderly patients before and after electroconvulsive therapy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 255-260.

Negrão, A.B., Deuster, P.A., Gold, P.W., Singh, A., & Chrousos, G.P. (2000). Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 54, 122.

Oberdisse, E., Hackenthal, E., & Kuschinsky, K. (2001). *Pharmakologie und Toxikologie* (3. Auflage) (S. 493). Berlin: Springer.

- Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G. (2000). The Role of Stress in the Pathophysiology of the Dopaminergic System. *Molecular Psychiatry*, 5, 14-21.
- Pariante, C.M., & Miller, A.H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49, 391-404.
- Peeters, F., Nicholson, N.A., & Berkhof, J. (2003). Cortisol Responses to Daily Events in Major Depressive Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 65, 836-841.
- Pitchot, W., Reggers, J., Pinto, E., Hansenne, M., Fuchs, S., Pirard, S., & Ansseau, M. (2001). Reduced dopaminergic activity in depressed Suicides. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 331-335.
- Pierre, M.St., Hofinger, G., & Buerschaper, C. (2005). Notfallmanagement: Human Factors in der Akutmedizin (S. 89-100). Heidelberg: Springer. 90.
- Pössel, P., & Hautzinger, M. (2009). Depression. In: Lohaus, A., & Domsch, H. (2009) (Hrsg.). *Psychologische Förder- und Interventionsprogramme für das Kindes- und Jugendalter* (S. 38). Berlin: Springer.
- Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 999-1010.
- Pritzel, M., Brand, M., & Markowitsch, H.J. (2003). *Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Heidelberg: Spektrum.
- Proietti, R., Mapelli, D., Volpe, B., Bartoletti, S., Sagone, A., Dal Bianco, L., & Daliento, L. (2011). Mental stress and ischemic heart disease: evolving awareness of a complex association. *Future Cardiology*, 7, 425-437.

Pruessner, M., Hellhammer, D.H., Pruessner, J.C., & Lupien, S.J. (2003). Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 65, 92-99.

Pruessner, J.C., Champagne, F., Meaney, M.J., & Dagher, A. (2004). Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography Study Using [11C]Raclopride. *The Journal of Neuroscience*, 24, 2825–2831.

Rahe, R.H., McKean, J.D., & Arthur R.J. (1967). A longitudinal study of life-change and illness patterns. *Journal of Psychosomatic Research*, 10, 355-366.

Rao, U., Hammen, C., Ortiz, L.R., Chen, L.A., & Poland, R.E. (2008). Effects of Early and Recent Adverse Experiences on Adrenal Response to Psychosocial Stress in Depressed Adolescents. *Biological Psychiatry*, 64, 521–526.

Ravindran, A.V., Griffiths, J., Merali, Z., & Anisman, H. (1996). Variations of lymphocyte subsets associated with stress in depressive populations. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 659-671.

Rensing, L. (2007). Psychosozialer Streß und Herz-Kreislauf-Risiken: Neue Einsichten inkomplexe Wirkungsmechanismen (S. 13-14). *Blickpunkt der Mann. Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit*. Gablitz: Krause und Pachernegg.

Rosal, M.C., Ockene, I.S., Ockene, J.K., Barrett, S.V., Ma, Y., & Hebert, J.R. (1997). A longitudinal study of students' depression at one medical school. *Academic medicine*, 72, 542-546.

Röttinger, C., Friedel, H., & Bödeker, W. (2003). Arbeitsbelastungen und gesellschaftliche Kosten – Fokus und Perspektiven der Prävention. Zeitschrift des Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Instituts in der Hans-Böckler-Stiftung. Frankfurt am Main: Bund-Verlag, 56, 591-596.

Sachar, E.J. (1976). Neuroendocrine Dysfunction in Depressive Illness. *Annual Review of Medicine*, 27, 389-396.

Schatzberg, A.F., Orsulak, P.J., Rosenbaum, A.H., Maruta, T., Kruger, E.R., Cole, J.O., & Schildkraut, J.J. (1982). Toward a biochemical classification of depressive disorders: V. Heterogeneity of unipolar depressions. *The American Journal of Psychiatry*, 139, 471-475.

Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509-22.

Schmidt-Reinwald, A., Pruessner, J.C., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Rohleder, N., Schurmeyer, T.H., & Kirschbaum, C. (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sciences*, 64, 1653–1660.

Schulz, P., & Schlotz, W. (1998). Messinstrument zur Erfassung von Stressanfälligkeit (MESA). Trier: unveröffentlichtes Inventar.

Schulz, P., & Schlotz, W. (1999). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. The Trier Inventory for the assessment of chronic stress (TICS): scale construction, statistical testing and validation of the scale work overload. *Diagnostica*, 45, 8-19.

Schulz, P., Schlotz, W., & Becker, P. (2004). Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS). Göttingen: Hogrefe.

Schulz, P., Lars, J., Schlotz, J., & Schlotz, W. (2005). Stressreaktivität: Theoretisches Konzept und Messung. *Diagnostica*, 51, 124-133.

Seidel, E.M., Kogler, L., Moser, E., Windischberger, C., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., Habel, U., & Derntl, B. (2013). Weiblicher vs. männlicher Stresstyp? Ein aktueller Überblick zur neuropsychologischen Stressforschung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 61, 71-79.

Seligman, M.E.P. (1972). Learned Helplessness. *Annual Review of Medicine*, 23, 407-412.

Seligman, M.E.P. (1992). Erlernte Hilflosigkeit (S. 72-74, 78). Weinheim: Psychologie Verlags Union.

Selye, H. (1936). A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 138, 32.

Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist*, 61, 692-699.

Selye, H., & Fortier, C. (1950). Adaptive reaction to stress. *Psychosomatic Medicine*, 12, 149-157.

Simson, P.E., & Weiss, J.M. (1988). Altered activity of the locus coeruleus in an animal model of depression. *Neuropsychopharmacology*, 1, 287-295.

Singh, A., Petrides, J.S., Gold, P.W., Chrousos, G.P., & Deuster, P.A. (1999). Differential Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reactivity to Psychological and Physical Stress. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 1944-1948.

Smyth, J., Ockenfels, M.C., Porter, L., Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., & Stone, A.A. (1998). Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 353-70.

Stahl, S.M., Zhang, L., Damatarca, C., & Grady, M. (2003). Brain Circuits Determine Destiny in Depression: A Novel Approach to the Psychopharmacology of Wakefulness, Fatigue, and Executive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 6-17.

Stauder, S. (2009). Stress am Arbeitsplatz als Ursache für psychische Störungen und Suchterkrankungen (S. 17). Hamburg: IGEL Verlag GmbH, 1. Auflage.

Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1994). Testtheoretische Analysen des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). *Diagnostica*, 40, 320-328.

Stewart, J.G., Mazurka, R., Bond, L., Wynne-Edwards, K. E., & Harkness, K.L. (2013). Rumination and Impaired Cortisol Recovery Following a Social Stressor in Adolescent Depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41, 1015-1026.

Stokes, P.E. (1995). The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 77-82.

Sweeney, P.D., Anderson, K., & Bailey, S. (1986). Attributional style in depression. A meta-analytic review. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50, 974-991.

Sweeney, P.D., Nelson, C., Bowers, M., Maas, J., & Heninger, G. (1978). Delusional versus non-delusional depression: neurochemical differences. *Lancet*, 312, 100-101.

Thiel, C., & Fink, G.R. Neuropharmakologische funktionelle Bildgebung. In: Schneider, F., & Fink G.R. (2006). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 165-176). Berlin: Springer.

Thünker, J., Messinger, P., Klimke, A., Kudielka-Wüst, B., Kirschbaum, C., & Cordes, J. (2008). Zusammenhang von psychologischer und physiologischer Stressresponsibilität bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollpobanden. *Der Nervenarzt*, 79, Supplement 4, DGPPN Kongress 2008, 240.

Thünker, J., Messinger, P., Klimke, A., Kirschbaum, C., & Cordes, J. (2007). Veränderte psychologische Stressresponsibilität bei depressiven Patienten? *Nervenarzt*, 78, Supplement 2, 120, DGPPN Kongress, Berlin, Deutschland.

Trestman, R.L., Coccaro, E.F., Bernstein, D., Lawrence, T., Gabriel, S.M., Horvath, T.B., & Siever, L.J. (1991). Cortisol responses to mental arithmetic in acute and remitted depression. *Biological Psychiatry*, 29, 1051–1054.

Turner, R.J., & Beiser, M. (1990). Major depression and depressive symptomatology among the physically disabled: Assessing the role of chronic stress. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 343-350.

Van Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N., & Sulon, J., (1996). The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine*, 58, 447–58.

Van Praag, H.M., & Leijnse, B. (1964). Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. *Nervenarzt*, 34, 530-537.

Veith, R.C., Lewis, N., Linares, O.A., Barnes, R.F., Murray, A.R., Villacres, E.C., Murburg, M.M., Ashleigh, E.A., Castillo, S., Peskind, E.R., Pascualy, M., & Halter, J.B. (1994). Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Archives of General Psychiatry*, 51, 411-422.

Vestergaard, P., Sørensen, T., Hoppe, E., Rafaelsen, O., Yates, C., & Nicolaou, N. (1978). Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 58, 88–96.

Wagner, U., & Born, J., (2010). Psychoendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (S. 121-143). In: Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Herausgeber). *Neuropsychologie psychischer Störungen* (2. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer.

Wand, G.S., Oswald, L.M., McCaul, M.E., Wong, D.F., Johnson, E., Zhou, Y., Kuwabara, H., & Kumar, A. (2007). Association of Amphetamine-Induced Striatal Dopamine Release and Cortisol Responses to Psychological Stress. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2310–2320.

Weingartner, H., Cohen, R.M., Murphy, D.L., Martello, J., & Gerdt, C. (1981). Cognitive Processes in Depression. *Archives of General Psychiatry*, 38, 42-47.

Wichers, M.C., Barge-Schaapveld, D.Q., Nicolson, N.A., Peeters, F., de Vries, M., Mengelers, R., & van Os, J. (2009). Reduced stress-sensitivity or increased reward experience: The psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 34, 923-931.

Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B.M., Schlotz, W., & Wüst, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 358-66.

Willner, P. (1995). Dopaminergic mechanisms in depression and mania (S. 921-931). In: Bloom, F., & Kupfer, D. (Herausgeber). *Psychopharmacology*. New York: Raven.

Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134, Ausgabe 4, 319-329

Wittchen, H.U., & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe: A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 357-376.

Wong, M.L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I.E., Geraciotti, T.D.Jr., DeBellis, M.D., Rice, K.C., Goldstein, D.S., Veldhuis, J.D., Chrousos, G.P., Oldfield, E.H., McCann, S.M., & Gold P.W. (2000). Pronounced and sustained central hypenoreadrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 325-330.

Yamamoto, M. (2001). Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. *Journal of Neurology*, 248, 5-11.

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, 411-418.

Young, E.A., Abelson, J.L., & Cameron, O.G. (2005). Interaction of brain noradrenergic system and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in man. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 807-814.

Young, E.A., & Ribeiro, S.C. (2006). Sex differences in the ACTH response to 24H metyrapone in depression. *Brain Research*, 1126, 148-155.

Zapf, D., & Kuhl, M. (1999). Mobbing am Arbeitsplatz: Ursachen und Auswirkungen (S.89-97). In: Badura, B., Litsch, M., & Vetter, C. (Herausgeber). *Fehlzeiten-Report 1999. Psychische Belastungen am Arbeitsplatz*. Berlin: Springer.

Zervos-Kopp, J. (2013). *Ergotherapie Prüfungswissen: Anatomie, Biologie und Physiologie* (3. Auflage) (S. 335-336). Stuttgart: Thieme.

ANHANG

Anhang A

Visuelle Analogskala

Bitte zeichnen Sie bei den folgenden Fragen an der Stelle auf der Linie ein Kreuz ein, die ihrer **persönlichen Einschätzung** am meisten entspricht. Dabei geht es darum, wie Sie die vorangegangene Situation jeweils erlebt haben. Die Wertung 0 bedeutet, dass die Aussage überhaupt nicht für Sie zutrifft und die Wertung 100, dass die Aussage voll und ganz zutrifft. Sie können auch zwischen 0 und 100 ein Kreuz machen, je nach dem, wie Sie die Situation empfunden haben.

1. Die vorangegangene Situation habe ich vorher anders eingeschätzt bzw. bewertet.

0-----100

2. Ich wusste, was ich zu tun hatte, um den Verlauf der Situation zu beeinflussen.

0-----100

3. Ich empfand die Situation als Herausforderung.

0-----100

4. Ich bin mit dem Ausgang der vorangegangenen Situation zufrieden.

0-----100

5. Ich konnte durch mein Verhalten den Verlauf der vorangegangenen Situation beeinflussen.

0-----100

6. Die Situation wirkte bedrohlich auf mich.

0-----100

7. Es war für mich wichtig, die Situation gut zu meistern.

0-----100

8. Die Situation war stressig für mich.

0-----100

Anhang B

Skala	Dopamin t-1	Dopamin $\Delta_{\max}$	Noradre- nalin t-1	Noradre- nalin $\Delta_{\max}$
BDI	-.297	-.053	.410*	-.124
MDBF				
Gehobene vs. gedrückte Stim- mung	.173	.301	-.473**	.078
Wachheit vs. Schläfrigkeit	-.210	-.291	.377*	-.116
Ruhe vs. Unruhe	-.35	.022	.021	-.066
MESA				
Gesamtscore	-.196	-.194	.185	.066
Empfindlichkeit ggü. Misserfolg	.015	.228	-.108	-.069
Toleranz ggü. Arbeitsbelastung	-.137	-.238	.316 ⁺	.090
Toleranz ggü. sozialen Kon- flikten	-.245	-.326 ⁺	.023	.173
Empfindlichkeit ggü. Kritik	-.060	-.047	-.047	.048
Toleranz ggü. Unsicherheit	-.154	-.138	.111	.015
Erholungsfähigkeit	-.128	-.042	.272	-.066
PASA				
Neuheit	-.185	.081	.396 ⁺	-.166
Relevanz	-.009	.037	.038	.226
Herausforderung	.013	.556*	.174	-.533*
Ambiguität	-.254	-.075	.451 ⁺	-.165
Bedrohung	.208	.241	-.205	-.208
Spezifisches Selbstkonzept	.181	.169	-.204	.091
Spezifische Kontrollüberzeugung	.106	.079	-.185	.321
TICS				
Arbeitsüberlastung	.360 ⁺	.128	.162	-.170
Sorgen	-.323 ⁺	-.274	.269	-.023
Soziale Konflikte	-.133	.141	-.056	.136
Mangel an sozialer Anerken- nung	-.352 ⁺	-.305	-.053	-.059
Unzufriedenheit mit der Arbeit	-.182	-.047	.167	.035
Belastende Erinnerungen	-.409*	-.308 ⁺	.244	.005
SEBV				
Skala: Emotionszentriertes Bewältigungsverhalten	-.002	-.167	-.115	.111

Skala	Dopamin t-1	Dopamin $\Delta_{\max 7}$	Noradre- nalin t-1	Noradre- nalin $\Delta_{\max}$
Problemorientiertes Bewälti- gungsverhalten	.228	.141	-.115	.052
Sehr angenehm vs. unangenehm	-.248	.133	.056	-.049
Sehr große vs. kleine Bedeu- tung	.311	.069	-.069	.122
Ablauf fest im Griff vs. ohnmächtig gegenüber	.076	-.009	-.126	-.506**
Sehr anspornend vs. läh- mend	-.100	-.284	-.092	-.357*
VAS				
Situation vorher anders einges- chätzt	.082	.091	.065	.019
Gewusst, was zu tun war	.250	.366*	-.113	.048
Situation als Herausforderung	.118	.260	-.215	.047
Zufrieden mit Ausgang	.195	.048	.076	.201
Einfluss auf Situation	-.075	.028	.005	.184
Bedrohlichkeit der Situation	-.117	.136	-.050	-.206
Relevanz der Situation	-.338 ⁺	-.040	-.167	-.033
Stressigkeit der Situation	.042	-.009	.085	-.311 ⁺

Tabelle I: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Dopamin- und Noradrenalinwerte mit Skalenwerten der Psychometrie ⁺) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Gleichgewicht der vegetativen Reaktionen und Stadien der Stressreaktion gemäß GAS im Vergleich (aus Drexler, 2006)	9
Abb. 2: Das transaktionale Stressmodell (Lazarus und Folkman, 1984)	12
Abb. 3: Streuung der BDI-Werte im Gruppenvergleich (dargestellt in x-Achse sind EG: Experimentalgruppe und KG: Kontrollgruppe; y-Achse mit BDI-Score, Score-Range zwischen 0 und 24).	45
Abb. 4: Speichelcortisolwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe	57
Abb. 5: Dopaminwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe	58
Abb. 6: Noradrenalinwerte im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte; EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe	59
Abb. 7: Darstellung der Untersuchungsergebnisse des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsbogens, Mittelwerte, Standardabweichungen der Experimentalgruppe, dargestellt mit Fehlerbalken, (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)	60
Abb. 8: MESA Summenscore – Mittelwerte mit Fehlerbalken, die die Standardabweichungen darstellen ($p = .065$), Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)	61
Abb. 9: Visuelle Analogskalen 1 bis 8 auf der x-Achse. Dargestellt sind die Mittelwerte der Summenscores; die Fehlerbalken geben die Standardabweichung (SD) an. EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe. Darunter befinden sich die Items 1 bis 8 mit entsprechenden subjektiven Einschätzungen.	63
Abb. 10: Skala zur Erfassung von Bewältigungsverhalten, Mittelwerte mit Fehlerbalken, welche die Standardabweichung der beiden Hauptskalen darstellen, EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe	65
Abb. 11: Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress, Mittelwerte und Standardabweichungen der Subskalen, Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) (* $p < .05$)	66
Abb. 12: TSST-Rechenaufgabe, Anzahl der Versuche, Mittelwerte und Standardabweichungen der Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) (* $p < .05$)	67
Abb. 13: TSST-Rechenaufgabe, maximale Anzahl richtiger Subtraktionen, Mittelwerte und Standardabweichungen, Experimentalgruppe (EG) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)	68

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen depressiven Syndrome nach ICD-10	16
Tabelle 2: Übersicht zum Rauchverhalten, zur Medikamenteneinnahme und zu Gesundheitsproblemen, relative Häufigkeiten und Signifikanztest EG: Experimentalgruppe, KG: Kontrollgruppe	44
Tabelle 3: Übersicht zur Psychopharmakotherapie der Experimentalgruppe	44
Tabelle 4: Neuroendokrinologische Parameter zu den einzelnen Messzeitpunkten sowie maximaler Anstieg ($\Delta_{\max}$), Mittelwerte und Standardabweichungen	56
Tabelle 5: MESA-Skalenwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Ergebnisse t-Test für unabhängige Stichproben	61
Tabelle 6: PASA Subskalen, Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Test	62
Tabelle 7: TICS Subskalen, Mittelwerte, Standardabweichungen und t-Test	67
Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MDBF-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte	69
Tabelle 9: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der MESA-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte	70
Tabelle 10: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der TICS-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte	70
Tabelle 11: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der PASA-Subskalen mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte	71
Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der VAS-Items mit dem BDI, Korrelationskoeffizienten und p -Werte	71
Tabelle 13: Korrelationsmatrix der neuroendokrinologischen Parameter (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$	72
Tabelle 14: Korrelationsmatrix der MDBF-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$	73
Tabelle 15: Korrelationsmatrix der MESA-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten +) $p < .1$, *) $p < .05$, **) $p < .01$	74

Tabelle 16: Korrelationsmatrix der PASA-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten $+)p<.1, *)p<.05, **)p<.01$	74
Tabelle 17: Korrelationsmatrix der TICS-Skalen und der Cortisolwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten $+)p<.1, *)p<.05, **)p<.01$	75
Tabelle 18: Korrelationsmatrix der SEBV-Skalen und -Items mit den Cortisolwerten (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten $+)p<.1, *)p<.05, **)p<.01$	75
Tabelle 19: Korrelationsmatrix der MDBF-Skalen und der Noradrenalinwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten $+)p<.1, *)p<.05, **)p<.01$	77
Tabelle 20: Korrelationsmatrix der PASA-Skalen und der Noradrenalinwerte (Baseline-Wert und maximaler Anstieg $\Delta_{\max}$), Korrelationskoeffizienten $+)p<.1, *)p<.05, **)p<.01$	77

Danksagung

Herrn PD. Dr. Cordes danke ich für die Überlassung des Themas und die Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit. Herrn Prof. Supprian möchte ich für die Zweitbetreuung zu meiner Dissertation danken.

Weiterhin bedanken möchte ich mich für die Unterstützung der Studie durch die Arbeitsgruppe Psychopharmakologie unter der Leitung von Herrn PD. Dr. Cordes und besonders bei Frau Dr. Thünker, Herrn Dr. Henning, Frau Wiebrock, Frau von Bothmer und Frau Dr. Wege.

Meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden danke ich für die Unterstützung.