

Stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren psychotischer Störungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

an der Universität Hamburg
Fakultät für Psychologie und Bewegungswissenschaft, Institut für Psychologie

Vorgelegt von Eveline Söder

Hamburg, 2019

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2020

Mitglieder des Promotionsprüfungsausschusses

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Jan Wacker

Erstgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Tania M. Lincoln

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. Steffen Moritz

Erster Disputationsgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Lars Schwabe

Zweite Disputationsgutachterin: Prof. Dr. med. Anne Karow

Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich mich auf das Herzlichste bei allen Menschen bedanken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Prof. Dr. Tania Lincoln, durch die ich sehr viel über den Forschungsprozess gelernt habe: Vielen Dank für die zahlreichen Denkanstöße und ausführlichen Rückmeldungen! Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Zweitgutachter Prof. Dr. Steffen Moritz, der immer schnell und konstruktiv auf Fragen und Anliegen reagierte. Zudem bedanke ich mich bei den Mitgliedern der Prüfungskommission für ihre Zeit und Mühe!

Mein Dank geht auch an alle Proband/-innen für ihre Studienteilnahme und an die Studierenden Sabrina Keimling, Ronja Maskallis, Sarah Gast, Claudia Fedorowicz, Luca Smoydzin, Paul Wiechhusen, Rebecca Nixdorf, Max Windhorst, Fiona Kubera und Mara Böhl für ihr tolles Engagement bei der Datenerhebung/-aufbereitung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich außerdem an meine Kollegen und Freunde aus dem Arbeitsbereich für Klinische Psychologie und Psychotherapie richten. Katarina, Sandra, Lea, Annika und Ulrike – ihr wart für mich so oft immens wichtige Gesprächspartner, sowohl für fachlichen aber auch persönlichen Austausch. Danke an alle Kollegen, für die hilfreichen Rückmeldungen und die schönen Mittagstisch- und Flurgespräche. Ihr seid ein tolles Team, das ich in guter Erinnerung behalten werde!

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, meinem Bruder, meinem Onkel Siggi und allen Freunden, die so oft Anteil an dieser Arbeit genommen haben, an Durststrecken wie auch an Erfolgserlebnissen! Ich danke auch meinem Vater, durch den ich so Vieles gelernt habe – ich wünsche du könntest an diesem Schritt in meinem Leben teilhaben!

Inhalt

Zusammenfassung	1
Abstract	2
1. Theoretischer Hintergrund	3
1.1 Psychotische Störungen	3
1.2 Untersuchung von Vulnerabilitätsfaktoren in Risikogruppen	4
1.3 Grundlagen der Stressforschung	6
1.3.1 Die akute Stressreaktion	6
1.3.2 Das chronische Stress-Level	7
1.4 Stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren psychotischer Störungen	8
1.4.1 Veränderte akute Stressreaktionen als Vulnerabilitätsfaktor	8
1.4.2 Diskrepanzen zwischen Stressindikatoren als Vulnerabilitätsfaktor	10
1.4.3 Ein erhöhtes chronisches Stress-Level als Vulnerabilitätsfaktor: Chronische HHNA-Hyperaktivität als zentraler Indikator	11
1.4.4 Die Rolle des chronischen Stress-Levels für die akute Stressreaktion	13
2. Relevanz und Ziele der Dissertation	14
3. Studie I: Mögliche Diskrepanzen von subjektiven und physiologischen Stress- indikatoren	15
4. Studie II: HHNA-Aktivität bei erhöhtem Risiko für Psychosen	18
5. Studie III: Welche Rolle spielt das chronische Stress-Level für die akute Stressreaktion bei erhöhtem Risiko für Psychosen?	21
6. Allgemeine Diskussion	24
6.1 Veränderungen der akuten Stressreaktion bei psychotischen Störungen und erhöhtem Risiko für Psychosen	24
6.2 HHNA-Aktivität bei erhöhtem Risiko für Psychosen	27
6.3 Die Rolle des chronischen Stress-Levels für die akute Stressreaktion	29
6.4 Limitationen und methodische Überlegungen	30
7. Implikationen und Ausblick	33
8. Literaturverzeichnis	37
9. Anhang	59
Anhang A: Studie I	59
Anhang B: Studie II	73
Anhang C: Studie III	82

Zusammenfassung

Auf der Grundlage von Vulnerabilitäts-Stress-Modellen wird angenommen, dass stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren an der Entstehung psychotischer Störungen beteiligt sind. Es scheint daher vielversprechend schon präventiv einen adäquaten Umgang mit Stressoren zu fördern. Um perspektivisch hilfreiche Interventionen entwickeln zu können, ist es jedoch notwendig, diese Vulnerabilitätsfaktoren zunächst besser zu verstehen: Ziel dieser Dissertation ist es daher, genauer zu spezifizieren auf welchen Ebenen die vielschichtige Stressreaktion bei Patienten mit psychotischen Störungen, sowie bei Personen mit erhöhtem Risiko für Psychosen (Risikogruppen) verändert ist – sowohl in akuten Stresssituationen als auch langfristig im Sinne des chronischen Stress-Levels. Um dieses Ziel zu erreichen wurde die akute Reaktion auf Laborstressoren bei Patienten mit psychotischen Störungen (Studie I) und Risikogruppen (Studie I, Studie III) untersucht und mit der Reaktion von gesunden Kontrollprobanden verglichen. In Studie I lag dabei der Fokus spezifisch auf Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren. Darüber hinaus wurde beleuchtet, ob eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) sich bei Risikogruppen als Vulnerabilitätsfaktor psychotischer Störungen bestätigt (Studie II). Ein weiterer Schwerpunkt lag darauf, die Rolle des chronischen Stress-Levels für veränderte akute Stressreaktionen in Risikogruppen für psychotische Störungen zu untersuchen (Studie III).

Studie I bestätigte Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren bei Patienten mit psychotischen Störungen, die möglicherweise an der Entstehung paranoider Symptome beteiligt sein könnten. Hingegen zeigten sich in Risikogruppen für psychotische Störungen keine Veränderungen der akuten Stressreaktion (Studie I, Studie III) und auch keine signifikante chronische HHNA-Hyperaktivität (Studie II). Allerdings wurden erhöhte subjektive chronische Stresslevel in den Risikogruppen und ein Zusammenhang zwischen dem chronischen Stresslevel und der akuten Stressreaktion festgestellt (Studie III). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die meisten der untersuchten stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren noch nicht in frühen Risikostadien für psychotische Störungen erkennbar sind. Unter Berücksichtigung von Limitationen der durchgeführten Studien wird eine mögliche Entstehung stressassoziiierter Vulnerabilitätsfaktoren in fortgeschrittenen Risikostadien diskutiert. Aus dieser Diskussion der Ergebnisse werden Implikationen für zukünftige Forschung und perspektivisch auch für praktische Präventions- und Behandlungsansätze abgeleitet.

Abstract

Based on vulnerability-stress models it is assumed that stress-related vulnerability factors are involved in the formation of psychotic disorders. Hence, it seems promising to preventively foster adequate coping with stressors. Before useful interventions can be developed, it is necessary to better understand these vulnerability factors. The aim of this dissertation is therefore to specify at which levels the multi-faceted stress reaction is altered in patients with psychotic disorders and in persons at elevated risk for psychosis (at-risk groups) – both with regard to acute stress reactions and chronic stress levels. In view of this aim, we assessed the acute reaction to laboratory stressors in patients with psychotic disorders (study I) and at-risk groups (study I, study III) and compared it to the reaction of healthy controls. In study I, we specifically focused on discrepancies between subjective and physiological stress indicators. Furthermore, we examined whether a hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) would be confirmed as a vulnerability factor in at-risk groups for psychosis (study II). In addition, we investigated the role of the chronic stress level for acute stress reaction in at-risk groups for psychosis (study III).

In study I, we could confirm discrepancies between subjective and physiological stress indicators in patients with psychotic disorders, which might be involved in the emergence of paranoia. Contrary to our hypotheses, we did not find alterations of the acute stress reaction (study I, study III) and no significant HPA axis hyperactivation (study II) in the at-risk groups for psychosis. However, we observed an elevated subjective chronic stress level in the at-risk groups and an interrelation between the chronic stress level and acute stress reactions (study III). The results indicate that the majority of the examined stress-related vulnerability factors are not yet apparent in early risk stages for psychotic disorders. Taking into account the limitation of the studies, I discuss relevant points regarding the potential emergence of stress-related vulnerability factors in later risk stages. The results also entail implications for future research and might contribute to the development of preventative and therapeutic interventions in the long run.

1. Theoretischer Hintergrund

Die empirische Forschung der vergangenen 100 Jahre hat die Vorstellung von Ursachen und Entstehungsbedingungen psychotischer Störungen fundamental erweitert, sodass seit einigen Jahrzehnten von einer komplexen multifaktoriellen Verursachung dieser Störungen ausgegangen wird (z.B. Nuechterlein & Dawson, 1984; Zubin & Spring, 1977). Unter anderem scheinen Veränderungen im Umgang mit Stressoren und chronische Stressbelastungen zur Entstehung psychotischer Störungen beizutragen. Einleitend wird der aktuelle Forschungsstand zu diesen stressassoziierten Faktoren bei psychotischen Störungen dargestellt, aus dem sich die Forschungsfragen dieser Dissertation ableiten.

1.1 Psychotische Störungen

Psychotische Störungen sind im DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) unter *Schizophrenie-Spektrum und andere psychotische Störungen* zusammengefasst. Charakteristisch für diese Störungen können fünf Hauptsymptome sein: Bei Wahn handelt es sich um unverrückbare Überzeugungen, an denen Betroffene auch festhalten, wenn eindeutige Beweise im Gegensatz zu diesen Überzeugungen stehen. Eine sehr häufige Form von Wahn ist der Verfolgungswahn (Paranoia), bei dem eine Person erwartet, durch einen Verfolger intentional geschädigt zu werden (Freeman & Garety, 2000). Halluzinationen treten als Wahrnehmung ohne externe Quelle auf und können jede Sinnesmodalität betreffen. Neben diesen Symptomen sind auch Desorganisation im Denken, Verhalten und Sprechen Teil der sogenannten positiven Symptome. Sie werden abgegrenzt von den negativen Symptomen, die sich durch verminderten Antrieb, verminderten (Emotions-) Ausdruck, Sprachverarmung, Anhedonie und sozialen Rückzug auszeichnen (American Psychiatric Association, 2013). Um die Diagnose einer Schizophrenie zu erfüllen, müssen einen Monat lang mindestens zwei Hauptsymptome (darunter ein positives Symptom) auftreten, wobei Anzeichen des Störungsbildes über sechs Monate bestehen sollten (American Psychiatric Association, 2013).

Die Lebenszeitprävalenz für psychotische Störungen liegt nach einer aktuellen Meta-Analyse bei 0.75 % (Moreno-Küstner, Martín, & Pastor, 2018) und für Schizophrenie bei 0.48 % (Simeone, Ward, Rotella, Collins, & Windisch, 2015). Psychotische Störungen sind damit zwar z.B. im Vergleich zu Angststörungen oder depressiven Störungen seltener, bedeuten jedoch besonders schwerwiegende Beeinträchtigungen für die Betroffenen: So werden global

etwa 1.7 % der mit Beeinträchtigung verlebten Lebensjahre allein durch Schizophrenie bedingt (engl. *years lived with disability*; Stand 2016; Charlson et al., 2018) und Schizophrenie-Patienten haben zudem eine verkürzte Lebenserwartung (Hjorthøj, Stürup, McGrath, & Nordentoft, 2017). Dies macht deutlich, dass fundierte Interventionen für psychotische Störungen ein wichtiges Ziel sind – sei es um Folgen der Störung zu mildern oder gezielt präventiv gefährdeten Personen zu helfen.

Für dieses Ziel kommt nicht nur der Interventionsforschung, sondern auch der Grundlagenforschung eine entscheidende Bedeutung zu. Denn um fundierte Interventionen entwickeln zu können, ist ein vertieftes Verständnis der Entstehungsprozesse von Psychosen unabdingbar. In den letzten Jahrzehnten haben Vulnerabilitäts-Stress-Modelle (Nuechterlein & Dawson, 1984; Zubin & Spring, 1977) die Forschung zur Entstehung psychotischer Störungen entscheidend geprägt. Vulnerabilität ist die Anfälligkeit eines Individuums für eine Störung. Sowohl genetische als auch biologische und psychologische Faktoren können Teil dieser Vulnerabilität sein. Doch nicht die Vulnerabilität allein, sondern erst die Wechselwirkung mit Umweltstressoren führt laut Vulnerabilitäts-Stress-Modellen zu Psychosen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Erforschung stressassoziiertes Vulnerabilitätsfaktoren, d.h. auf Faktoren, die den Umgang mit Stressoren betreffen. Um der komplexen, multifaktoriellen Ätiologie psychotischer Störungen gerecht zu werden, werden dabei auch potenzielle Ursprünge und Zusammenhänge zwischen diesen Vulnerabilitätsfaktoren berücksichtigt.

1.2 Untersuchung von Vulnerabilitätsfaktoren in Risikogruppen

Bei der Untersuchung von Vulnerabilitätsfaktoren in Patientenstichproben ist es schwierig auseinanderzuhalten, ob diese Faktoren bereits vor dem Beginn der Störung vorliegen oder ob Charakteristika der Störung selbst diese Faktoren beeinflussen. Beispielsweise beeinflussen Antipsychotika die Kortisol-Ausschüttung (Subramaniam, LoPilato, & Walker, 2019) und störungsbedingte Stressoren (z.B. Symptome oder Hospitalisierung) können das chronische Stress-Level möglicherweise verändern. Um Vulnerabilitätsfaktoren zu erforschen ist es daher sinnvoll, Personen vor dem Ausbruch einer psychotischen Störung zu untersuchen. Gemeinhin werden hierfür Stichproben mit einem erhöhten Risiko für Psychosen herangezogen. Solche Risikostichproben werden auf der Basis unterschiedlicher Kriterien ausgesucht. Eine große Anzahl von Studien verwendet das sogenannte *klinische Risiko*. Hier werden Per-

sonen mit subklinischen psychotischen Erfahrungen untersucht, wozu etwa 5 - 10 % der Allgemeinbevölkerung zählen (Healy et al., 2019; Linscott & van Os, 2013; van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul, & Krabbendam, 2009). Dieser Ansatz beruht auf der Annahme, dass es sich bei psychotischen Erfahrungen um ein kontinuierliches Phänomen handelt, welches qualitativ den Positivsymptomen bei psychotischen Störungen entspricht und auch unter ähnlichen Bedingungen aufzutreten scheint (Linscott & van Os, 2013; Strauss, 1969; van Os et al., 2009). Zum Beispiel berichten sowohl Patienten mit psychotischen Störungen als auch Personen mit subklinischen psychotischen Erlebnissen, vermehrt soziale Stressoren zu erleben; zum Beispiel Traumata, einen niedrigen sozioökonomischen Status oder Migration (Linscott & van Os, 2013). Zudem haben Personen mit subklinischen psychotischen Erfahrungen ein 1.5 bis 9.9-fach erhöhtes Risiko eine psychotische Störung zu entwickeln (Dominguez, Wichers, Lieb, Wittchen, & van Os, 2011; Healy et al., 2019; Zammit et al., 2013). Bei einer spezifischen Form des klinischen Risiko-Ansatzes werden Hochrisiko-Probanden rekrutiert, die auf dem Kontinuum bereits nah an einer psychotischen Störung sind und teilweise ausgeprägte Symptome aufweisen (engl. *ultra-high risk approach*; für Kriterien siehe Yung et al., 2005). Von den Hochrisiko-Personen entwickeln laut Meta-Analysen ca. 20 % (Schultze-Lutter et al., 2015) bis 30 % (Fusar-Poli et al., 2012) innerhalb von zwei Jahren eine psychotische Störung.

Ein zweiter Ansatz für die Auswahl von Risikoprobanden konzentriert sich auf das *genetische* bzw. *familiäre Risiko* für Psychosen. Meist werden Angehörige ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) von Patienten mit psychotischen Störungen ausgewählt, die fünfzig Prozent der genetischen Ausstattung mit Betroffenen teilen. Sie weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer psychotischen Störung auf: Shah et al. (2017) berichten über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren bei familiären Risikoprobanden eine Wahrscheinlichkeit von 8.6 % eine psychotische Störung zu entwickeln. In einer Meta-Analyse mit quer- und längsschnittlichen Studien wird für Kinder von Schizophrenie-Patienten über alle Altersgruppen hinweg eine Wahrscheinlichkeit von 12 % angegeben, ebenfalls die Diagnose einer Schizophrenie zu erhalten (Rasic, Hajek, Alda, & Uher, 2014). Da klinische und familiäre Risikogruppen verschiedene Aspekte des Risikos für Psychosen erfassen, sollten idealerweise beide Ansätze vergleichend verwendet werden um Vulnerabilitätsfaktoren für psychotische Störungen zu untersuchen.

1.3 Grundlagen der Stressforschung

Um den Forschungsstand zu stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren psychotischer Störungen zu verstehen, müssen zunächst einige Grundbegriffe der Stressforschung erläutert werden: Stressoren können interne und externe Reize sein, welche die Homöostase (das komplexe innere Gleichgewicht) eines Individuums stören. Zur Wiederherstellung der Homöostase dienen verschiedene körperliche und psychische Veränderungen (z.B. Chrousos, 2009). Diese multimodalen Anpassungsprozesse (im Folgenden Stressreaktion genannt) lassen sich aufteilen in die Stressantwort (Veränderung psychophysiologischer Parameter im Vergleich zum Ausgangs-Level) und die Erholungsphase, in der die Parameter wieder zum Ausgangs-Level zurückkehren.

1.3.1 Die akute Stressreaktion

Laut Lazarus und Folkman (1984) ist für die subjektive Stressreaktion die individuelle Interpretation von Stressoren maßgeblich. Das bedeutet, eine Stressreaktion tritt nur auf, wenn Stressoren als bedeutsam für die eigene Person eingeschätzt werden, jedoch die Ressourcen als unzureichend für die Anpassung bewertet werden (z.B. aufgrund der Bewertung eines Stressors als unkontrollierbar). Neben einem subjektiven Anstieg des Stress-Levels führt dies häufig auch zu einer Veränderung des emotionalen Erlebens, beispielsweise zu einem Anstieg von Angst oder Ärger (Lazarus, 1999).

Auf der physiologischen Ebene werden zwei hauptsächliche Stressreaktions-Systeme unterschieden: die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (Teil des autonomen Nervensystems, ANS) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Bei Konfrontation mit einem Stressor wird vom paraventriculären Nucleus im Hypothalamus das Peptid-Hormon CRH (Kortikotropin-Releasing Hormon) ausgeschüttet. Es wird angenommen, dass das CRH präganglionäre sympathische Nerven aktiviert und präganglionäre parasympathische Nerven hemmt (Lehnert, Schulz, & Hiemke, 1999). Über sympathische Nerven wird im Nebennierenmark und an sympathischen Ganglien eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) angeregt (siehe Kvetnansky, Sabban, & Palkovits, 2009). Diese führen zu verschiedenen körperlichen Veränderungen, u.a. zum Anstieg der Herzrate (für eine Zusammenfassung siehe Tank & Wong, 2015). Die Aktivierung der sympathischen Nerven führt auch zu einer erhöhten Schweißproduktion der ekkrinen Schweißdrüsen, was sich in erhöhter Hautleitfähigkeit äußert (Asahina, Poudel, & Hirano,

2015; Harker, 2013). Herzrate und Hautleitfähigkeit sind somit zwei Indikatoren, die sich gut für die Erfassung der ANS-Stressreaktion eignen.

Parallel zur ANS-Stressreaktion wird auch die HHNA stimuliert. Das im Hypothalamus produzierte CRH regt im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung des Peptidhormons ACTH (adrenokortikotropes Hormons) an. Das ACTH gelangt in die Blutbahn und fördert wiederum die Produktion von Glukokortikoiden wie Kortisol in der Nebennierenrinde. Die Ausschüttung von Kortisol erfolgt entsprechend mit einer zeitlichen Verzögerung – Höhepunkt der Ausschüttung liegt etwa 20 bis 40 Minuten nach Auftreten des Stressors (Dickerson & Kemeny, 2004). Im Verlauf führt das vermehrt ausgeschüttete Kortisol in einer Rückkopplungsschleife dazu, dass die weitere Ausschüttung von ACTH und CRH eingedämmt wird (für eine detailliertere Beschreibung der HHNA siehe Joëls & Baram, 2009; Tsigos & Chrousos, 2002). Kortisol ist ein häufig verwendeter Indikator der HHNA und kann über Blut, Urin oder Speichel nachgewiesen werden, wobei die Proben-Gewinnung über Speichel vergleichsweise einfach, nicht invasiv und valide ist (siehe Hellhammer et al., 2007).

1.3.2 Das chronische Stress-Level

Wenn ein Individuum wiederkehrend Stressoren ausgesetzt ist oder Stressoren über einen längeren Zeitraum bestehen, kann dies zu einem chronisch erhöhten subjektiven und physiologischen Stress-Level führen (siehe z.B. Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). Der Begriff chronisch ist dabei ein heterogen definiertes Konstrukt, einige Autoren definieren das chronische Stress-Level z.B. über einen Monat (z.B. Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), andere beziehen sich auf ein ganzes Jahr (z.B. Lepore, Miles, & Levy, 1997). Die subjektive Komponente des chronischen Stress-Levels wird mithilfe von Interviews (Tanner Stapleton et al., 2016) oder über Fragebögen im Selbstbericht erfasst (z.B. Schulz, Schlotz, & Becker, 2004). Die physiologische Komponente kann mithilfe der chronischen HHNA-Aktivität erfasst werden. Dies kann z.B. über Speichelkortisol erfolgen, wobei allerdings für ein stabiles Ergebnis mehrere Messungen notwendig sind um Einflüsse der Messsituation zu verringern (Hellhammer et al., 2007). Da chronisch erhöhte Kortisol-Level das Volumen unterschiedlicher Hirnregionen verändern, kann die chronische HHNA-Aktivität auch indirekt über solche Volumenveränderungen erfasst werden: Eine HHNA-Hyperaktivität ist u.a. mit einem kleineren Hippocampus-Volumen assoziiert (z.B. Frodl & O’Keane, 2013; Travis et al., 2016) und es wird angenommen, dass sie zu einer Vergrößerung der Hypophyse beitragen kann

(Axelson et al., 1992; Pariante et al., 2004). Alternativ zu den beschriebenen Methoden bietet sich ein vergleichsweise neues Verfahren an, mit dem Kortisol-Ablagerungen im Haar bestimmt werden. Gegenüber den beschriebenen herkömmlichen Methoden hat es den Vorteil, dass es wenig sensibel für die Situationseinflüsse bei der Probenentnahme ist und dennoch direkt Kortisol als Indikator der HHNA misst. Die Haarkortisol-Konzentration korreliert mit kumuliertem oder gemitteltem Speichelkortisol (Short et al., 2016; Zhang et al., 2018) und zeigt moderate bis gute Reliabilitäten (Short et al., 2016; Zhang, Chen, Chen, Xu, & Deng, 2017). Die Haarkortisol-Konzentration ist darüber hinaus mit chronischen Stressbedingungen und Stressoren assoziiert (z.B. Khoury, Enlow, Plamondon, & Lyons-Ruth, 2019; Stalder et al., 2017); Mutmaßlich spielen jedoch auch genetische Faktoren für die Höhe der Haarkortisol-Konzentration eine Rolle (Rietschel et al., 2017; Tucker-Drob et al., 2017). Es empfiehlt sich also die Verwendung der Haarkortisol-Konzentration zur Erfassung der HHNA-Aktivität, wobei im Hinblick auf potenzielle Einflussfaktoren, sowohl Umwelt- als auch genetische Faktoren berücksichtigt werden sollten.

1.4 Stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren psychotischer Störungen

Die Vielschichtigkeit der psychischen und physiologischen Anpassungsprozesse an Stressoren macht deutlich, dass stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren für psychotische Störungen auf unterschiedlichen Ebenen auftreten könnten. Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand zu potenziellen stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren erläutert.

1.4.1 Veränderte akute Stressreaktionen als Vulnerabilitätsfaktor

Eine steigende Anzahl von Studien beschäftigt sich mit der Annahme, dass die Reaktion auf Stressoren bei psychotischen Störungen verändert ist und möglicherweise bereits einen Vulnerabilitätsfaktor darstellt, der an der Entstehung psychotischer Störungen beteiligt ist (Collip, Myin-Germeys, & van Os, 2008; Holtzman et al., 2013; Myin-Germeys & van Os, 2007; Phillips, Francey, Edwards, & McMurray, 2007). Da sich die Stressreaktion sowohl auf psychischer als auch auf physiologischer Ebene zeigt, kann sie in empirischen Studien über selbstberichtete Stressindikatoren und symptomatische Veränderungen, ebenso wie über Indikatoren des ANS und der HHNA erfasst werden. In Bezug auf das selbstberichtete Stress-Level zeichnen sich in der Literatur verstärkte Stressreaktionen bei Patienten mit psychotischen Störungen im Vergleich zu Kontrollgruppen ab. Dies zeigt sich sowohl in Studien mit

experimentellen Stressoren (z.B. Lincoln, Köther, Hartmann, Kempkensteffen, & Moritz, 2015; van Venrooij et al., 2012) als auch in Experience-Sampling-Studien, die mehrfach täglich das momentane Stress-Level im Alltag mittels Selbstbericht erfassen (Myin-Germeys & van Os, 2007; Reininghaus et al., 2016; Tessner, Mittal, & Walker, 2011). Ähnliche Hinweise finden sich für Risikogruppen im Vergleich zu Kontrollgruppen (experimentelle Studien: Lincoln, Peter, Schäfer, & Moritz, 2009; Minor & Cohen, 2010; Veling, Pot-Kolder, Counotte, van Os, & van der Gaag, 2016; Experience-Sampling-Studien: Myin-Germeys, van Os, Schwartz, Stone, & Delespaul, 2001; Palmier-Claus, Dunn, & Lewis, 2012; van der Steen et al., 2017). Wenige Studien untersuchten bisher die symptomatische Stressreaktion, es gibt jedoch Evidenz, dass soziale Laborstressoren bei Patienten mit psychotischen Störungen, Risikogruppen und in Allgemeinstichproben paranoide Symptome hervorrufen können (z.B. Valmaggia, Day, & Rus-Calafell, 2016). Zudem scheinen Personen mit klinischem Risiko für Psychosen mit einem stärkeren Anstieg in Paranoia auf experimentelle Stressoren zu reagieren als Kontrollprobanden (Lincoln et al., 2009; Veling et al., 2016).

Für die physiologischen Indikatoren sind die Veränderungen der Stressreaktionen bisher wenig eindeutig. Für den ANS-Indikator Herzrate finden einige experimentelle Studien bei Patienten mit psychotischen Störungen stärker ausgeprägte Stressreaktionen als bei Kontrollprobanden (z.B. Jansen, Gispens-de Wied, & Kahn, 2000; van Venrooij et al., 2012), während sich bei Risikogruppen keine Unterschiede zu Kontrollprobanden zeigen (z.B. Abhishekh et al., 2014; Counotte et al., 2016; Lincoln et al., 2015). Weintraub et al. (2018) berichten allerdings eine verlängerte Stressreaktion bei einer gemischten Risikogruppe aus familiären und klinischen Risikoprobanden. Für die Hautleitfähigkeit findet eine Studie bei Patienten mit psychotischen Störungen eine geringere Hautleitfähigkeit während eines Laborstressors (Kopfrechenaufgabe; Zahn, 1981), während Studien in Risikogruppen keine Unterschiede zu Kontrollprobanden aufzeigen (z.B. Counotte et al., 2016; Soliman et al., 2008). Befunde zu Veränderungen der HHNA-Reaktion auf Stressoren deuten sowohl bei Patienten mit psychotischen Störungen als auch bei Risikogruppen auf eine abgeflachte Kortisol-Stressreaktion hin (Dauvermann & Donohoe, 2019).

Die hier dargestellten Ergebnisse bieten eine Reihe von Hinweisen, dass die Stressreaktion bei Patienten mit psychotischen Störungen und auch bereits bei Risikogruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Allerdings gibt es auch Studien, die im Widerspruch zu den dargestellten Veränderungen stehen und beispielsweise keine Unterschiede in der ANS-Stressreaktion (Albus, Ackenheil, Engel, & Müller, 1982; Castro et al.,

2008) oder der Kortisol-Reaktion (Brenner et al., 2009; Brenner, St-Hilaire, Liu, Laplante, & King, 2011) zwischen Patienten und Kontrollprobanden finden. Zudem lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Veränderungen der Stressreaktion sowohl bei Patienten als auch bei Risikogruppen je nach Indikator unterschiedlich auszufallen scheinen.

1.4.2 Diskrepanzen zwischen Stressindikatoren als Vulnerabilitätsfaktor

Während die Evidenz auf eine verstärkte subjektive Stressreaktion bei psychotischen Störungen hinweist, sprechen die oben genannten Ergebnisse zu den physiologischen Stressindikatoren tendenziell eher für eine niedrigere bzw. unveränderte Stressantwort der HHNA und des ANS. Dies deutet darauf hin, dass es bei psychotischen Störungen Diskrepanzen zwischen den subjektiven und physiologischen Stressindikatoren gibt. Sie könnten sogar spezifisch für psychotische Störungen sein, da z.B. bei depressiven Störungen zwar auch verstärkte subjektive Stressreaktionen bekannt sind (z.B. Myin-Germeys & van Os, 2007), jedoch keine abgeflachten physiologischen Stressreaktionen aufzutreten scheinen (z.B. Ciufolini, Dazzan, Kempton, Pariante, & Mondelli, 2014; Gotthardt et al., 1995). Möglicherweise könnten diese Diskrepanzen auch an der Entstehung psychotischer Symptome beteiligt sein, indem sie die Wahrnehmung und Regulation des eigenen (emotionalen) Zustandes erschweren und daraufhin ein unerklärter innerer Zustand paranoide Bewertungen begünstigt (siehe auch „anomalous internal experiences“ im kognitiven Modell der Entstehung von Paranoia; Freeman, 2016, p. 687). Folglich könnten die Diskrepanzen auch mit Defiziten in der Emotionswahrnehmung zusammenhängen, die bei Patienten mit psychotischen Störungen bekannt sind (Kubota et al., 2012; van der Meer, van't Wout, & Aleman, 2009). Alternativ ist es denkbar, dass sie sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln. Für diese Erklärung spricht, dass Antipsychotika Stressindikatoren beeinflussen: Sie senken das Kortisol-Level (Subramaniam et al., 2019) und könnten höhere subjektive Stress-Level begünstigen, da sie häufig Gefühle von Anspannung verursachen (Kane et al., 2009). Allerdings ist eine Beeinflussung der ANS-Stressreaktion durch die Medikation weniger wahrscheinlich, da die Herzrate unter Antipsychotika-Medikation in einigen Studien sogar erhöht ist (Leung, Barr, Procyshyn, Honer, & Pang, 2012). Obwohl die dargestellte Literatur augenscheinlich auf Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressparametern hinweist und diese möglicherweise an der Entstehung psychotischer Symptome beteiligt sein könnten, wurden solche Diskrepanzen bisher noch nicht systematisch untersucht.

1.4.3 Ein erhöhtes chronisches Stress-Level als Vulnerabilitätsfaktor: Chronische HHNA-Hyperaktivität als zentraler Indikator

Auch das chronische Stress-Level scheint im Kontext von Psychosen verändert zu sein: Es gibt erste Hinweise darauf, dass das chronische Stress-Level auf der subjektiven Ebene nicht nur bei Patienten mit psychotischen Störungen (Allott et al., 2015; Edmonds et al., 2018), sondern auch bereits bei Risikogruppen erhöht ist (Millman et al., 2018; Schifani et al., 2018). Der Fokus dieser Arbeit liegt jedoch besonders auf der physiologischen Komponente des chronischen Stress-Levels, die im Folgenden etwas ausführlicher dargestellt werden soll: Es wird angenommen, dass insbesondere eine Hyperaktivität der HHNA ein wichtiger Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen ist, wofür Walker und Kollegen im *Neural-Diathesis-Stress-Modell* (Walker & Diforio, 1997; Walker, Mittal, & Tessner, 2008) eine Reihe von Hinweisen nennen: Einige psychoaktive Substanzen wie Tetrahydrocannabinol (THC) und Amphetamine können psychotische Symptome induzieren (Bhattacharyya et al., 2012; Harro, 2015) und steigern auch das Kortisol-Level (z.B. Downey et al., 2015; Parrott et al., 2014). Bei der Gabe von Kortikosteroiden ist das Auftreten psychotischer Symptome als eine mögliche Nebenwirkung bekannt (Ross & Cetas, 2012) und psychotische Symptome werden auch bei Erkrankungen mit erhöhtem Kortisol-Spiegel (Cushing-Syndrom) berichtet, wobei hierfür jedoch bisher wenig gesicherte Evidenz vorliegt (Santos, Resmini, Pascual, Crespo, & Webb, 2017). Zudem dämpfen Antipsychotika nicht nur positive Symptome, sondern senken wie oben bereits erwähnt gleichzeitig das Kortisol-Level (Subramaniam et al., 2019). Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass im Entwicklungsverlauf in der Adoleszenz regulär eine Erhöhung des Kortisol-Spiegels stattfindet (Platje et al., 2013; Shirtcliff et al., 2012), wobei sich im gleichen Zeitraum auch die Inzidenzraten für psychotische Störungen deutlich erhöhen (z.B. Nesvåg et al., 2018; Okkels, Vernal, Jensen, McGrath, & Nielsen, 2012). Des Weiteren sind verschiedene soziale Stressoren, die als Risikofaktoren für psychotische Störungen gelten, mit erhöhtem Kortisol assoziiert (z.B. González-Cabrera, Calvete, León-Mejía, Pérez-Sancho, & Peinado, 2017; Jackson, Kirschbaum, & Steptoe, 2016; Squires et al., 2012).

Während die bisher genannten Argumente eher indirekte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Kortisol-Level und psychotischen Symptomen liefern, bestätigt auch eine wachsende Anzahl an Studien eine erhöhte chronische HHNA-Aktivität bei Patienten mit psychotischen Störungen (Pruessner, Cullen, Aas, & Walker, 2017; Shah & Malla, 2015). Dies zeigt sich in erhöhtem Baseline-Kortisol (Girshkin, Matheson, Shepherd, & Green, 2014; Hubbard & Miller, 2019), aber auch über indirekte Maße wie ein verringertes Hippocampus-

Volumen (Haukvik, Tamnes, Söderman, & Agartz, 2018). In Bezug auf das Hypophysen-Volumen sind die Befunde gemischt und nur einige Studien zeigen ein vergrößertes Hypophysen-Volumen im Vergleich zu Kontrollprobanden (z.B. Büschlen et al., 2011; Takahashi et al., 2018). Ergebnisse in klinischen und familiären Risikogruppen lassen vermuten, dass die erhöhte HHNA-Aktivität ebenfalls bereits vor Ausbruch psychotischer Störungen besteht und somit nicht allein durch störungsbezogene Stressoren verursacht sein kann: Meta-Analysen deuten auf erhöhtes Baseline-Kortisol (Chaumette et al., 2016), verringertes Hippocampus-Volumen (Walter et al., 2016) und ein vergrößertes Hypophysen-Volumen (Saunders, Mondelli, & Cullen, 2019) im Vergleich zu Kontrollgruppen hin, wobei jedoch zum Teil eine große Heterogenität der Ergebnisse berichtet wird. Es gibt also eine Reihe von Hinweisen auf die Relevanz von HHNA-Hyperaktivität für die Entstehung psychotischer Störungen, allerdings werden weitere reliable Replikationen der bisherigen Forschungsergebnisse benötigt.

In Bezug auf mögliche Ursprünge der HHNA-Hyperaktivität nehmen Walker et al. (2008) an, dass frühe Stressoren (geburtsnahe Stressoren und frühe Traumata) die HHNA-Aktivität erhöhen. Die *Social-Defeat-Hypothese* (Selten, van der Ven, Rutten, & Cantor-Graae, 2013) ergänzt das Neural-Diathesis-Stress-Modell und bezieht neben frühen Stressoren auch andere psychosoziale Stressoren ein. Obwohl der Fokus bei Selten et al. (2013) eher darauf liegt, dass Stressoren wie z.B. Migration und Diskriminierung die mesolimbische Dopamin-Ausschüttung erhöhen, nehmen die Autoren auch eine erhöhte HHNA-Aktivität an, da Dopamin-System und HHNA interagieren (Sinclair, Purves-Tyson, Allen, & Weickert, 2014). Empirisch scheint sich zu bestätigen, dass soziale Stressoren das Kortisol-Level im Kontext psychotischer Störungen erhöhen (z.B. Cullen, Day, Roberts, Pariante, & Laurens, 2015; Labad et al., 2015; Thompson et al., 2007). Allerdings wird eine erhöhte HHNA-Aktivität nicht nur bei klinischen, sondern in einigen Studien auch bei familiären Risikogruppen berichtet (Collip et al., 2011; Mondelli et al., 2008; van Erp et al., 2004), sodass die Vermutung naheliegt, dass auch genetische Faktoren für die Entstehung der HHNA-Hyperaktivität eine Rolle spielen könnten. Wenige Studien untersuchten bisher explizit solche genetischen Faktoren. Es bestehen jedoch erste Hinweise auf genetische Polymorphismen, die sowohl das Kortisol-Level beeinflussen als auch mit psychotischen Störungen assoziiert sind (Schatzberg et al., 2014; Steen et al., 2010). Die bisherigen Ergebnisse legen also nahe, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Faktoren als potenzielle Ursachen der HHNA-Hyperaktivität bei psychotischen Störungen in Frage kommen. Zudem haben sie möglicherweise in Kombination den stärksten Einfluss auf die HHNA (Hinweise siehe Aas et al., 2013, 2014; Collip et al.,

2011; Cullen et al., 2015). Bis dato wurden solche potenziellen Ursachen von HHNA-Hyperaktivität jedoch nur in wenigen Studien berücksichtigt.

1.4.4 Die Rolle des chronischen Stress-Levels für die akute Stressreaktion

Die bisher dargestellten Studienergebnisse weisen darauf hin, dass sowohl Veränderungen der akuten Stressreaktion als auch ein erhöhtes chronisches Stress-Level Vulnerabilitätsfaktoren für psychotische Störungen sind. Nun ist auf der Grundlage von Alltagserfahrungen die Vermutung naheliegend, dass das chronische Stress-Level auch einen Einfluss darauf haben könnte, wie Personen auf Stressoren reagieren. Empirisch gibt es dafür ebenfalls Hinweise: In Allgemeinstichproben konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes chronisches Stress-Level mit einer stärkeren selbstberichteten Stressreaktion (Linninge et al., 2018; Schlotz, Yim, Zoccola, Jansen, & Schulz, 2011) und mit einer abgeflachten Kortisol-Reaktion (Jönsson et al., 2015; Tomiyama, Dallman, & Epel, 2011) zusammenhängt. Im Kontrast dazu ist ein Zusammenhang mit der ANS-Stressreaktion weniger wahrscheinlich (Jönsson et al., 2015; Linninge et al., 2018).

In der Forschung zu stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren bei psychotischen Störungen wurde dieser Zusammenhang zwischen akuter Stressreaktion und chronischem Stress-Level bisher selten berücksichtigt, obgleich es auch spezifisch in der Psychose-Forschung Hinweise gibt, dass dies relevant sein könnte. Basierend auf einer Literaturzusammenfassung zur HHNA-Aktivität stellen Shah und Malla (2015) die Hypothese auf, dass abgeflachte Kortisol-Reaktionen auf akute Stressoren im Labor möglicherweise Folge einer chronischen Hyperaktivität der HHNA bei psychotischen Störungen sind. Eine Studie von Pruessner et al. (2013) liefert auch einen empirischen Hinweis für diese Annahme. Hier fand sich zwar eine abgeflachte Kortisol-Stressreaktion in einer klinischen Risikogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant, nachdem der Vergleich für das chronische Stress-Level und den Bildungsstatus kontrolliert worden war. Dies deutet darauf hin, dass überprüft werden sollte, ob es sich bei veränderten akuten Stressreaktionen im Kontext psychotischer Störungen um einen unabhängigen Vulnerabilitätsfaktor handelt oder ob sie durch ein erhöhtes chronisches Stress-Level erklärt werden können.

2. Relevanz und Ziele der Dissertation

Der aktuelle Stand der Forschung macht deutlich, dass stressassoziierte Vulnerabilitätsfaktoren vielversprechende Ansatzpunkte sind, um das Verständnis der Entstehung von psychotischen Störungen zu verbessern. Gleichzeitig zeichnet sich ab, dass einige Fragen in Bezug auf diese Vulnerabilitätsfaktoren bisher offenblieben: Die Veränderungen der akuten Stressreaktion sind bis dato nicht eindeutig bestätigt und variieren auch zwischen den Stressindikatoren. Die HHNA-Aktivität scheint bei psychotischen Störungen und auch bei Risikogruppen erhöht zu sein, wobei jedoch mögliche Ursprünge der HHNA-Hyperaktivität bisher weitgehend unbeachtet blieben. Darüber hinaus sind die Zusammenhänge zwischen verschiedenen stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren bisher wenig untersucht. Nicht zuletzt könnte ein besseres Verständnis der Vulnerabilitätsfaktoren und ihres Zusammenspiels dazu beitragen, uneinheitliche Befunde zu erklären und langfristig zielgerichtete, auch präventive Interventionen zu entwickeln. Ziel dieser Dissertation ist es daher die bisherigen Befunde zu stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren zu untermauern und unter Berücksichtigung der genannten Forschungslücken zu erweitern. Die Dissertation besteht aus drei Studien, wobei Studie II und Studie III auf der gleichen Stichprobe basieren. Mit den drei Studien sollen die folgenden Forschungsfragen beantwortet werden:

1. *Welche Veränderungen der akuten Stressreaktion sind charakteristisch für psychotische Störungen und treten auch als Vulnerabilitätsfaktor auf?*

Aufgrund der Komplexität der Stressreaktion wird eine multimodale Erfassung über subjektive und physiologische Indikatoren benötigt (Studie I, Studie III). Es sollten bisherige Befunde zu veränderten Stressreaktionen bei psychotischen Störungen in Risikostichproben repliziert werden (Studie III), jedoch auch möglichen Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren im Kontext psychotischer Störungen untersucht werden (Studie I).

2. *Lässt sich eine Hyperaktivität der HHNA als Vulnerabilitätsfaktor bestätigen?*

Es sollte überprüft werden, ob eine gesteigerte HHNA-Aktivität bereits bei klinischen und familiären Risikogruppen besteht. Hierfür bietet sich der Einsatz des vergleichsweise neuen und reliablen Verfahrens der Haarkortisol-Bestimmung an. Zudem ist die Identifikation möglicher Ursprünge der HHNA-Hyperaktivität relevant, wobei insbesondere soziale Stressoren und genetische Faktoren eine Rolle spielen könnten (Studie II).

3. *Welche Rolle spielt das chronische Stress-Level für veränderte akute Stressreaktionen als Vulnerabilitätsfaktor psychotischer Störungen?*

Da Veränderungen der akuten Stressreaktion möglicherweise durch ein erhöhtes chronisches Stress-Level erklärt werden können, bleibt zu untersuchen ob die akute Stressreaktion auch unter Berücksichtigung des chronischen Stress-Levels ein unabhängiger Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen ist (Studie III).

3. Studie I: Mögliche Diskrepanzen von subjektiven und physiologischen Stressindikatoren

Söder, E., Clamor, A., Kempkensteffen, J., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2018). Stress levels in psychosis: Do body and mind diverge? *Biological Psychology*, *138*, 156-164. doi: 10.1016/j.biopsycho.2018.08.016

Einleitung

Um zu verstehen wie Stressoren zu psychotischen Symptomen führen können, ist es wichtig die Reaktionen auf Stressoren bei psychotischen Störungen genauer zu untersuchen. Während das subjektive Stress-Level bei Personen mit psychotischen Störungen im Vergleich zu Kontrollprobanden erhöht zu sein scheint (z.B. Tessner et al., 2011; van Venrooij et al., 2012) gibt es zwar Anhaltspunkte für ebenfalls erhöhte Herzraten unter Stressbedingungen (z.B. van Venrooij et al., 2012), jedoch auch Hinweise auf eine niedrigere Hautleitfähigkeit (Zahn, 1981) und niedrigere Kortisol-Level (z.B. Jansen et al., 1998, 2000). Obwohl sich also in der Literatur Diskrepanzen zwischen Stressindikatoren andeuten, wurden sie bisher in der Psychose-Forschung nicht systematisch verglichen. Die potenziellen Diskrepanzen könnten ein psychosespezifisches Phänomen sein, da z.B. bei depressiven Störungen keine Diskrepanzen zwischen Stressindikatoren zu erwarten sind (siehe z.B. Ciufolini et al., 2014; Gotthardt et al., 1995; Myin-Germeys & van Os, 2007). Die Diskrepanzen könnten darüber hinaus mit Defiziten in der Emotionswahrnehmung zusammenhängen (z.B. Kubota et al., 2012) und mutmaßlich auch an der Entstehung paranoider Interpretationen beteiligt sein. Alternativ könnten sie sekundär durch Medikation verursacht sein (siehe Kane et al., 2009; Venkatasubramanian, Chittiprol, Neelakantachar, Shetty, & Gangadhar, 2010).

Es wurde angenommen, dass (1) Patienten mit psychotischen Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden größere Diskrepanzen zwischen selbstberichteten und physiologischen Stressindikatoren aufweisen. Des Weiteren wurde erwartet, dass diese Diskrepanzen (2) diagnosespezifisch sind (klinische Vergleichsgruppe: Patienten mit depressiven Störungen) und (3) spezifisch in Stresssituationen auftreten. Zudem bestand die Annahme, dass die Diskrepanzen in der Gesamtstichprobe (4a) negativ mit Emotionswahrnehmung und (4b) positiv mit paranoiden Symptomen zusammenhängen, sowie bei Probanden mit psychotischen Störungen (4c) positiv mit der Antipsychotika-Dosis korrelieren.

Methoden

An der Studie nahmen $n = 35$ Probanden mit psychotischen Störungen (PSY), $n = 30$ Probanden mit depressiven Störungen (DEP), sowie $n = 28$ gesunde Kontrollprobanden (HC) teil. In einer Baseline-Messung wurden Emotionswahrnehmung (mit dem Emotion Specific Emotion Regulation Skills Questionnaire; Ebert, Christ, & Berking, 2013) sowie Lebenszeit-Paranoia (mit dem Community Assessment of Psychic Experiences; Stefanis et al., 2002) erfasst und eine Diagnostik mithilfe des Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan et al., 1998) durchgeführt. Anschließend nahmen die Teilnehmer in randomisierter Reihenfolge an drei Bedingungen teil (sozialer Stressor, Lärmstressor, kein Stressor). Allerdings wurde die soziale Stressbedingung in dieser Studie nicht verwendet, da sie im Manipulations-Check keine Stressreaktion auslöste. Die Erfassung der selbstberichteten Stressreaktion erfolgte über acht Fragen zur Situationsinterpretation und aktuellen Emotionen, die für die Auswertung gemittelt wurden. Die Hautleitfähigkeit der Probanden wurde mit Ag/AgCl-Elektroden und ihre Herzrate mittels Blutvolumenpuls über ein ProComp 2TM Biograph Infinity System erfasst. Speichelproben dienten zur Bestimmung von Kortisol. Diese Stressindikatoren sowie momentane Paranoia (erfasst über die Paranoia-Checklist; Freeman et al., 2005) wurden während der Bedingungen jeweils fünf Mal gemessen.

Es erfolgte eine z-Transformation aller Stressindikator-Werte und es wurde dabei die Kontrollgruppe als Referenznorm verwendet. In einem zweiten Schritt wurden die Differenzwerte für jeden Messzeitpunkt in jeder Bedingung zwischen dem subjektiven Stressindikator und den einzelnen physiologischen Indikatoren gebildet, sowie anschließend über die Messzeitpunkte gemittelt. Zusätzlich wurden absolute Differenzwerte erstellt (ohne negative Vorzeichen). Aufgrund von Verletzung der Voraussetzungen dienten non-parametrische Tests zur

Hypothesenprüfung (Kruskal-Wallis Test, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Spearman's Rho).

Hauptergebnisse

Bei PSY zeigten sich im Vergleich HC höhere Differenzwerte und größere absolute Differenzen zwischen dem selbstberichteten Stress-Level und der Hautleitfähigkeit, $z = 3.88$, $p < .001$, $r = .54$, sowie zwischen dem selbstberichteten Stress-Level und Kortisol, $z = 4.22$, $p < .001$, $r = .59$. Für DEP fanden sich höhere Differenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe für alle drei Differenzwerte ($z \geq 2.90$, $p = .01$, $r \geq .39$). Bei beiden Patientengruppen gab es keine Unterschiede zwischen der Lärmstressor-Bedingung und der Bedingung ohne Stressor ($z \leq 1.58$, $p \geq .11$, $r \leq .24$). Die Emotionswahrnehmung korrelierte negativ mit allen Differenzwerten, $\rho \geq .25$, $p \leq .02$, momentane Paranoia und Lebenszeit-Paranoia hingen positiv mit allen Differenzwerten zusammen, $\rho \geq .30$, $p \leq .01$. Die Antipsychotika-Dosis war assoziiert mit einem höheren Differenzwert zwischen dem subjektiven Stress-Level und Kortisol in PSY, $\rho = .42$, $p = .04$. In einer Zusatzanalyse wurden die Differenzwerte auch in einer familiären Risikogruppe und in einer klinischen Risikogruppe untersucht. Diese Gruppen zeigten für fast alle Werte eine nicht-signifikante Tendenz zu höheren Diskrepanzen als die Kontrollgruppe (einziger signifikanter Gruppenunterschied: höhere Differenzwerte zwischen selbstberichtetem Stresslevel und Kortisol in der familiären Risikogruppe im Vergleich zur klinischen Risikogruppe: $z = 2.60$, $p = 0.03$, $r = 0.38$).

Diskussion

Entsprechend Hypothese 1 wurden Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren bei Patienten mit psychotischen Störungen gefunden. Sie waren jedoch nicht spezifisch für psychotische Störungen, da sie in ähnlicher Weise bei Patienten mit depressiver Störung auftraten. Möglicherweise könnte hierfür die antidepressive Medikation eine Rolle spielen (z.B. Manthey et al., 2011), deren Einfluss in dieser Studie jedoch nicht quantifiziert werden konnte. Die antipsychotische Medikation scheint wie vermutet relevant für die Diskrepanz zwischen subjektivem Stress-Level und Kortisol zu sein, kann diese jedoch vermutlich nicht vollständig erklären, da in der Literatur auch verringerte Kortisol-Level bei unmedizierten Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen gefunden wurden (Brenner et al., 2009, 2011). Die Ergebnisse der Studie sind darüber hinaus vereinbar mit der Hypoarousal-Hypothese (Neumann, Sollers, Thayer, & Waldstein, 2004), laut der Personen mit Problemen

in der Emotionswahrnehmung bei gleicher subjektiver Anspannung niedrigere physiologische Aktivierung aufweisen. Der Zusammenhang zwischen den Diskrepanzen und paranoider Symptomatik, könnte darauf hinweisen, dass sie an der Entstehung von Paranoia beteiligt sind, was durch die Tendenz zu ähnlichen Diskrepanzen in den Risikogruppen untermauert wird. Die Kausalrichtung der gefundenen Zusammenhänge bleibt jedoch in weiteren Studien zu spezifizieren. Ähnliche Differenzwerte zwischen den Experimentalbedingungen könnten darauf hinweisen, dass es sich bei den Diskrepanzen nicht um ein spezifisches Phänomen der Stressreaktion handelt, sondern dass sie allgemeiner eine Diskrepanz der Stress-Level widerspiegeln. In Zukunft wären Replikationen mit etablierten Stressoren wie dem Trierer Stresstest (Trier Social Stress Test, TSST; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) im Vergleich zu standardisierten Kontrollbedingungen hilfreich.

4. Studie II: HHNA-Aktivität bei erhöhtem Risiko für Psychosen

Söder, E., Clamor, A. & Lincoln, T. M. (2019). Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 212, 54-61. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.012

Einleitung und Hypothesen

Eine Hyperaktivität der HHNA wird als möglicher Vulnerabilitätsfaktor für Psychosen gesehen (z.B. Walker et al., 2008). Bisherige Untersuchungen bei Probanden mit klinischem und familiärem Risiko für Psychosen konnten Hinweise auf eine HHNA-Hyperaktivität im Vergleich zu Kontrollgruppen finden, z.B. höhere Baseline-Kortisol-Level, sowie größere Hypophysen- und kleinere Hippocampus-Volumina (Pruessner et al., 2017). Gegenüber den bisher geläufigen Indikatoren für die HHNA-Aktivität hat die Erfassung von Kortisol-Ablagerungen im Haar den Vorteil, dass sie weniger anfällig für Situationseinflüsse ist (z.B. Stalder et al., 2012) und dennoch direkt Kortisol als Indikator der HHNA misst.

Potenzielle Auslöser von HHNA-Hyperaktivität wurden bei psychotischen Störungen bisher wenig untersucht. Es kommen hierfür verschiedene soziale Stressoren in Frage (z.B. Chrousos, 2009; Cullen et al., 2015; Read, Fosse, Moskowitz, & Perry, 2014), jedoch auch genetische Faktoren (z.B. Schatzberg et al., 2014). In Anlehnung an die Annahmen der Vul-

nerabilitäts-Stress-Modelle könnte eine Interaktion zwischen genetischen Faktoren und sozialen Stressoren jedoch den stärksten Einfluss auf die HHNA-Aktivität haben (siehe z.B. Aas et al., 2014; Cullen et al., 2015).

In der aktuellen Studie bestand die Annahme, dass (1) Personen mit klinischem und familiärem Risiko für Psychosen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Haarkortisol-Konzentration aufweisen. Des Weiteren wurde angenommen, dass (2) soziale Stressoren die Haarkortisol-Konzentration voraussagen und (3) dass der Zusammenhang zwischen Stressoren und der Haarkortisol-Konzentration bei Probanden mit familiärem Risiko für Psychosen stärker ist als in der Kontrollgruppe (Moderation).

Methode

Für die Studie wurden $N = 110$ Probanden rekrutiert, $n = 43$ Personen mit subklinischen psychotischen Erfahrungen, $n = 32$ Personen mit familiärem Risiko für Psychosen (erstgradige Verwandte von Betroffenen) und $n = 35$ Kontrollprobanden. Die Teilnehmer nahmen an einem strukturierten klinischen Interview (SKID-Interview; Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997) teil und füllten eine Fragebogenbatterie aus, welche die folgenden sozialen Stressoren erfasste: Den sozioökonomischen Status (Lampert & Kroll, 2009), den Migrationsstatus (in Anlehnung an Schenk et al., 2006), den Minderheitenstatus (Janssen et al., 2003), wahrgenommene Diskriminierung (Janssen et al., 2003), soziale Destabilisierung (*Social-Undermining*; Vinokur & van Ryn, 1993) Ausgrenzung (Carter-Sowell, 2010), Mobbing-Erfahrungen (Wolke & Sapouna, 2008), Kindesmissbrauch-Erfahrungen (in Anlehnung an Janssen et al., 2004), sowie Traumata (Green, 1996). Des Weiteren wurde bei allen Probanden eine Haarprobe am Hinterkopf genommen. Um die Kortisol-Ablagerungen der letzten drei Monate zu erfassen, wurde nur eine Länge von 3 cm direkt am Haaransatz ausgewertet.

In den statistischen Analysen wurde die Haarkortisol-Konzentration zwischen den Gruppen mittels Varianzanalyse verglichen. Zunächst dienten Einzel-Korrelationen zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Haarkortisol-Konzentration und den Stressoren. Die signifikant mit der Haarkortisol-Konzentration assoziierten Stressoren wurden dann in einer multiplen Regression verwendet. Eine Moderationsanalyse (unabhängige Variable: Stressor; Moderator: familiärer Risikostatus vs. Kontrollgruppenstatus; abhängige Variable: Haarkortisol-Konzentration) wurde mithilfe des Process Macro (Hayes, 2018) durchgeführt.

Hauptergebnisse

Die Haarkortisol-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen Probanden mit erhöhtem Risiko für Psychosen und der Kontrollgruppe, $F(1,107) = 2.39, p = .13, \eta^2_{\text{partial}} = .02$. Traumata und Kindesmissbrauch waren signifikant mit der Haarkortisol-Konzentration assoziiert, $r \geq .28, p \leq .03$, und eine multiple Regression mit beiden Stressoren war ebenfalls signifikant, $F(3,105) = 4.90, p = .003, R^2 = .12$, wobei sich jedoch nur die Traumata als ein signifikanter Prädiktor für die Haarkortisol-Konzentration in der Gesamtstichprobe herausstellten, $b = .46, SE = .20, p = .02$. Für den Zusammenhang zwischen den Stressoren und der Haarkortisol-Konzentration fand sich in den Moderationsanalysen keine Interaktion mit dem familiären Risikostatus (im Vergleich zum Kontrollgruppenstatus, $p \geq .06$). Darüber hinaus berichteten beide Risikogruppen mehr soziale Stressoren als die Kontrollgruppe (signifikant für wahrgenommene Diskriminierung, Mobbing-Erfahrungen und Kindesmissbrauch-Erfahrungen).

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie stehen im Kontrast zu bisherigen Befunden, die Hinweise auf eine HHNA-Hyperaktivität fanden (Pruessner et al., 2017). Es gab jedoch eine Tendenz zu einer erhöhten Haarkortisol-Konzentration in beiden Risikogruppen und im Vergleich zu anderen Studien bestand in dieser Studie ein relativ lockeres Einschlusskriterium für die Risikogruppen. Daher ist es möglich, dass sich eine ausgeprägte HHNA-Hyperaktivität erst bei einem fortgeschrittenen Risikostadium entwickelt. In der Forschung zur HHNA-Hyperaktivität bei Risikogruppen für Psychosen finden sich jedoch auch insgesamt eher kleine oder mittlere Effektstärken bei Gruppenunterschieden zu Kontrollgruppen (z.B. Carol & Mittal, 2015; Day et al., 2014). Es werden weitere, groß angelegte Studien benötigt, die eine Vielzahl von Einflussfaktoren berücksichtigen, sowie Risikogruppen und ihre HHNA-Aktivität langfristig beobachten.

Im Hinblick auf mögliche Auslöser von HHNA-Hyperaktivität fanden wir, dass die Haarkortisol-Konzentration nur mit den schwerwiegendsten Stressoren zusammenhing. Zum einen wäre es möglich, dass die anderen Stressoren als weniger stressreich erlebt wurden, zum anderen könnte die wenig detaillierte Erfassung mithilfe von Fragebögen zu einer Verzerrung geführt haben. Für den Zusammenhang zwischen den Stressoren und der Haarkortisol-Konzentration zeigte sich entgegen der ursprünglichen Hypothese keine Interaktion mit dem fa-

miliären Risikostatus. Da es nicht nur einen Zusammenhang zwischen der Haarkortisol-Konzentration und schwerwiegenden Stressoren gab, sondern auch beide Risikogruppen mehr soziale Stressoren erlebt hatten, könnte eine Gen-Umwelt-Korrelation für die Entstehung von HHNA-Hyperaktivität in fortgeschrittenen Risikostadien relevant sein (siehe van Os, Rutten, & Poulton, 2008).

5. Studie III: Welche Rolle spielt das chronische Stress-Level für die akute Stressreaktion bei erhöhtem Risiko für Psychosen?

Söder, E., Krkovic, K., & Lincoln, T. M. (2019). *The relevance of chronic stress for the acute stress reaction in people at elevated risk for psychosis*. Manuscript submitted for publication.

Einleitung und Hypothesen

Bisherige Studien weisen bereits darauf hin, dass Veränderungen der Stressreaktion bei Risikogruppen für psychotische Störungen im Vergleich zu Kontrollgruppen auftreten (z.B. Vaessen et al., 2019; Veling et al., 2016) und somit ein Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen sein könnten. Diese Studien weisen jedoch einige Limitationen auf: Erstens werden häufig nur wenige Stressindikatoren untersucht. Eine multimodale Erfassung wäre jedoch wichtig, weil sich die Ergebnisse zwischen den Indikatoren unterscheiden: Die subjektive Stressreaktion scheint in Risikogruppen ausgeprägter als in Kontrollgruppen zu sein (z.B. Stewart et al., 2017) und die Erholung möglicherweise verlangsamt (Vaessen et al., 2019). Auf eine Veränderung der ANS-Stressreaktion in Risikogruppen gibt es allerdings bisher wenig Hinweise (z.B. Couston et al., 2016; Lincoln et al., 2015) und die Kortisol-Stressreaktion scheint eher abgeflacht zu sein (z.B. Walter, Fernandez, Snelling, & Barkus, 2018). Zweitens gibt es bisher wenige Studien, welche die Stressreaktion inklusive der Erholung mit bewährten Stressparadigmen unter vergleichbaren Laborbedingungen untersuchen. Drittens wurde trotz Hinweisen auf einen entsprechenden Zusammenhang (Pruessner et al., 2013; Shah & Malla, 2015) der Einfluss des chronischen Stress-Level auf die akute Stressreaktion in Untersuchungen bei psychotischen Störungen bisher meist vernachlässigt. In der vorliegenden Studie wurden die genannten Limitationen aufgegriffen, indem sowohl das chronische Stress-Level als auch die akute Stressreaktion auf einen standardisierten Stressor (den TSST) multimodal in einer klinischen und einer familiären Risikogruppe erfasst wurden.

Wir erwarteten bei klinischen und familiären Risikoprobanden im Vergleich zur Kontrollgruppe in Reaktion auf den TSST (1a) einen stärkeren Anstieg der selbstberichteten Stressindikatoren (subjektiver Stress, negativer Affekt, Paranoia), der Herzrate und der Hautleitfähigkeit, (1b) einen abgeflachten Kortisol-Anstieg und (1c) eine langsamere Erholung aller Indikatoren nach dem Stressor. Zudem wurde angenommen, dass (2) die klinischen und familiären Risikoprobanden im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höheres chronisches Stress-Level (selbstberichtet und gemessen über die Haarkortisol-Konzentration) aufweisen. Bei einem höheren chronischen Stress-Level wurde (3a) ein stärkerer Anstieg der selbstberichteten Stressindikatoren, der Herzrate und der Hautleitfähigkeit, (3b) ein abgeflachter Kortisol-Anstieg sowie (3c) eine langsamere Erholung aller Indikatoren von dem Stressor erwartet. Die letzte Hypothese war, dass (4) unter Berücksichtigung des chronischen Stress-Levels die angenommenen Gruppenunterschiede in der TSST-Stressreaktion nicht mehr signifikant sein würden.

Methode

Die Stichprobe bestand aus $N = 110$ Personen, $n = 32$ Probanden mit familiärem Risiko für Psychosen, $n = 43$ Probanden mit klinischem Risiko für Psychosen und einer Kontrollgruppe $n = 35$. An einem ersten Termin nahmen die Probanden an einem SKID-Interview (Wittchen et al., 1997) teil, füllten einen Fragebogen zu chronischem Stresserleben aus (Trier Inventory for Chronic Stress, TICS; Schulz et al., 2004) und gaben eine Haarprobe ab, mit der Kortisol-Ablagerungen im Haar als Indikator des physiologischen chronischen Stress-Levels bestimmt wurden. An einem zweiten Termin fand der TSST statt, bei dem die Probanden in Anwesenheit eines zweiköpfigen Gremiums (ein Mann und eine Frau) vor einer Videokamera eine dreiminütige Vorbereitung, ein fünfminütiges fiktives Job-Interview und eine fünfminütige Subtraktions-Kopfrechenaufgabe absolvierten. Im Anschluss fand eine Erholungsphase über 60 Minuten in einem ruhigen Raum statt. Während des zweiten Termins wurden fünfmal die selbstberichtete Stressindikatoren (subjektiver Stress: 4 Items; negativer Affekt: 4 Items), sowie Paranoia (Kurzversion der Paranoia-Checkliste; Freeman et al., 2005; Schlier, Moritz, & Lincoln, 2016) erfasst und die Probanden gaben vier Mal eine Speichelprobe zur Kortisol-Messung ab. Herzrate und Hautleitfähigkeit wurden mit einem ambulanten NeXus-10 MKII-Gerät (MindMedia) kontinuierlich erfasst und in sieben 10-Minuten-Intervalle, sowie in ein 15-Minuten-Intervall (während des TSST) eingeteilt.

In den statistischen Analysen wurden für Hypothese 1 und 3 Messwiederholungs-ANOVAs mit Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet und für Hypothese 2 Varianzanalysen. Zur Nachverfolgung von Gruppenunterschieden wurden geplante Kontraste eingesetzt.

Hauptergebnisse

In Bezug auf Hypothese 1 zeigten sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen dem Faktor Gruppe und dem Verlauf der Stressindikatoren während des TSST-Termins, die klinische Risikogruppe berichtete jedoch insgesamt ein höheres Level an negativem Affekt und Paranoia. Sowohl die familiären als auch die klinischen Risikoprobanden wiesen höhere TICS-Werte auf als die Kontrollgruppe, $F(2,107) = 12.70, p < .001, \eta^2_{\text{partial}} = .19$ (CR: $p < .001$, FR: $p = .01$), während die Gruppen sich nicht signifikant in Bezug auf die Haarkortisol-Konzentration unterschieden, $F(2,105) = 2.23, p = .11, \eta^2_{\text{partial}} = .04$. Es zeigte sich ein Interaktionseffekt zwischen TICS-Score und der affektiven Stressreaktion, wobei ein niedrigerer TICS-Score mit einem geringeren Anstieg in negativem Affekt, $F(1,108) = 4.66, p = .03, \eta^2_{\text{partial}} = .04$, und einer geringeren Erholung zwischen dem dritten und vierten Messzeitpunkt assoziiert war, $F(1,108) = 4.01, p = .048, \eta^2_{\text{partial}} = .04$. Zudem gab es einen Interaktionseffekt zwischen der Haarkortisol-Konzentration und den Veränderungen von Paranoia und Hautleitfähigkeit während des TSST-Termins. Eine höhere Haarkortisol-Konzentration ging mit einem stärkeren Anstieg in Paranoia einher $F(1,106) = 4.92, p = .03, \eta^2_{\text{partial}} = .04$ und mit einer stärkeren Erholung zwischen dem zweiten und dritten Messzeitpunkt, $F(1,106) = 5.42, p = .02, \eta^2_{\text{partial}} = .05$. Für die Hautleitfähigkeit ergaben die geplanten Kontraste keine signifikanten Veränderungen zwischen einzelnen Zeitpunkten, $F(1,105) \leq 2.26, p \geq .14, \eta^2_{\text{partial}} \leq .02$. Grafisch zeigte sich jedoch bei höherer Haarkortisol-Konzentration eine geringere Erholung der Hautleitfähigkeit nach dem Stressor. Da es keine signifikanten Interaktionen zwischen dem Faktor Gruppe und dem Verlauf der Stressindikatoren während des TSST-Termins gab, wurden für Hypothese 4 keine Analysen durchgeführt.

Diskussion

Entgegen unserer Erwartung fanden sich keine Unterschiede in der Stressreaktion und in der Haarkortisol-Konzentration zwischen den Untersuchungsgruppen, jedoch ein höheres subjektives chronisches Stress-Level in beiden Risikogruppen. Die Schwelle für den Einschluss in die Risikogruppen war allerdings vergleichsweise niedrig gewählt. Daher ist es

möglich, dass sich Veränderungen der Stressreaktion, sowie eine erhöhte Haarkortisol-Konzentration erst bei einem höheren Risiko deutlich zeigen. Dies wird dadurch gestützt, dass es Tendenzen zu einer stärkeren affektiven beziehungsweise paranoiden Reaktion bei den Risikogruppen gab und sie ebenfalls eine Tendenz zu höheren Haarkortisol-Konzentrationen aufwiesen. Die Zusammenhänge zwischen dem chronischen Stress-Level und der akuten Stressreaktion könnten darauf hinweisen, dass das chronische Stress-Level ein Zwischenstadium darstellt, zwischen frühen Risikofaktoren (wie Traumata oder genetischen Faktoren) und den möglicherweise erst später im Risikoverlauf hervortretenden Veränderungen der akuten Stressreaktion. Diese Annahme wird gestützt durch Modelle, die der HHNA-Aktivität eine solche mediiierende Rolle zusprechen (Myin-Germeys & van Os, 2007; van Winkel, Stefanis, & Myin-Germeys, 2008). Die Ergebnisse der aktuellen Studie weisen allerdings darauf hin, dass auch das subjektive chronische Stress-Level berücksichtigt werden sollte. Die Annahme eines solchen Zwischenstadiums muss in weiteren Studien mit einer größeren Spannweite an Risikostadien überprüft werden, wobei auch die kausale Reihenfolge zwischen dem chronischen Stress-Level und der akuten Stressreaktion näher beleuchtet werden sollte.

6. Allgemeine Diskussion

Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel die Entstehung stressassoziierter Vulnerabilitätsfaktoren für psychotische Störungen genauer zu spezifizieren und war auf drei Hauptfragen ausgerichtet: Erstens sollte das Verständnis von Veränderungen der akuten Stressreaktion bei psychotischen Störungen und Risikogruppen mithilfe einer multimodalen Erfassung der Stressreaktion erweitert werden. Zweitens wurde beleuchtet, ob sich eine HHNA-Hyperaktivität mithilfe der neuen Methode der Haarkortisol-Bestimmung als Vulnerabilitätsfaktor bestätigt. Drittens wurde untersucht, ob Veränderungen der akuten Stressreaktion auch unter Berücksichtigung des chronischen Stress-Levels ein unabhängiger Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen bleiben.

6.1 Veränderungen der akuten Stressreaktion bei psychotischen Störungen und erhöhtem Risiko für Psychosen

In Studie III wurden Veränderungen der akuten Stressreaktion als Vulnerabilitätsfaktor für psychotische Störungen untersucht. Zu diesem Zweck wurde die Stressreaktion auf einen

sozialen Laborstressor bei einer klinischen und einer familiären Risikogruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erfasst. Entgegen der Hypothese zeigten sich weder für die selbstberichteten Stressindikatoren (subjektiver Stress, negativer Affekt, Paranoia) noch für die physiologischen Indikatoren (Herzrate, Hautleitfähigkeit, Speichelkortisol) Gruppenunterschiede im Verlauf der Stressreaktion. Dies deutet zunächst einmal darauf hin, dass Veränderungen der akuten Stressreaktion kein Vulnerabilitätsfaktor für Psychosen sind. Dieser Befund steht jedoch im Kontrast zu früheren Studien, wobei in einigen dieser Studien die wesentlich spezifischeren *Ultra-high-risk*-Kriterien zur Auswahl von Hochrisiko-Probanden verwendet wurden (siehe z.B. Pruessner et al., 2013; Veling et al., 2016). Daher ist es möglich, dass sich die Veränderungen der akuten Stressreaktion auf dem Psychose-Kontinuum erst bei einem höheren Risiko für Psychosen äußern bzw. entsprechend der Kontinuums-Annahme mit steigendem Psychose-Risiko größer werden. Zu dieser Hypothese passt, dass es eine deskriptive Tendenz der Risikogruppen für eine verstärkte affektive und paranoide Stressreaktion gab. Dieser Hinweis sollte jedoch nur sehr vorsichtig interpretiert werden, da es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Verlauf der Stressreaktion gab. Um die genannte Hypothese weiter zu überprüfen, können in zukünftigen Studien Gruppen mit einem unterschiedlich hohen Risiko für Psychosen miteinander verglichen werden. Die Auswahl der Gruppen kann beispielsweise mithilfe der Symptomausprägungen erfolgen; mit Abstufungen bezüglich der Häufigkeit und Persistenz psychotischer Erfahrungen, sowie der dadurch hervorgerufenen Belastung. Eine Alternative dazu wären auch größere Längsschnittstudien, da sie im Gegensatz zu Querschnitt-Studien ermöglichen, den Entwicklungsverlauf von Probanden über verschiedene Risikostadien zu beobachten. Allerdings erfordern sie auch wesentlich größere Stichproben, sowie erheblich mehr finanziellen und zeitlichen Aufwand. Außerdem wirft eine mehrfache Exposition mit dem gleichen Stressor das Problem auf, dass Veränderungen der Stressreaktion im Entwicklungsverlauf schwer von Habituationseffekten an den Stressor zu unterscheiden sind. Leichte Modifikationen der TSST-Aufgaben (z.B. Veränderung der Zahlen in der Kopfrechenaufgabe) könnten jedoch helfen dieses Problem abzumildern (Allen, Kennedy, Cryan, Dinan, & Clarke, 2014). Unabhängig vom gewählten Untersuchungsansatz ist jedoch der Vergleich von verschiedenen Risikostadien vielversprechend um die Entstehung veränderter Stressreaktionen bei psychotischen Störungen und mögliche Auswirkungen auf psychotische Symptome genauer zu beobachten.

In Studie I wurden ebenfalls Veränderungen der akuten Stressreaktion betrachtet, in diesem Fall jedoch Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren, da die Annahme bestand, dass sie an der Entstehung von psychotischen Symptomen beteiligt sein könnten. Es fanden sich für Patienten mit psychotischen Störungen im Vergleich zur Kontrollgruppe größere Diskrepanzen zwischen dem selbstberichteten Stress-Level und der Hautleitfähigkeit, sowie zwischen selbstberichtetem Stress-Level und Kortisol; Der selbstberichtete Parameter war dabei jeweils relativ zum physiologischen Parameter erhöht. Diese Diskrepanzen sind möglicherweise nicht spezifisch für Stress-Situationen, da sie in gleicher Weise in einer Lärmstressor-Bedingung und einer Kontrollbedingung ohne expliziten Stressor auftraten. In einer klinischen und einer familiären Risikogruppe gab es im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar keine signifikanten Diskrepanzen, jedoch eine ähnliche Tendenz wie bei der Patientengruppe, was darauf hindeuten könnte, dass auf dem Psychose-Kontinuum mit steigender Nähe zur klinisch relevanten psychotischen Symptomen auch die Diskrepanzen kontinuierlich größer werden. Dies wird auch dadurch gestützt, dass über die Haupt-Untersuchungsgruppen hinweg ein positiver Zusammenhang zwischen Paranoia und allen Differenzwerten bestand. Möglicherweise sind die Diskrepanzen damit auch an der Entstehung von Paranoia beteiligt. In Anlehnung an das kognitive Modell von Freeman und Kollegen (Freeman, 2016; Freeman, Garety, Kuipers, Fowler, & Bebbington, 2002) könnten die Diskrepanzen eine Art ungewöhnlichen, unerklärten inneren Zustand darstellen. Es ist denkbar, dass dies zu einer Suche nach externen Stressoren führt, die helfen, den uneindeutigen inneren Zustand zu klären. Dadurch könnte ein verstärkter Fokus auf Bedrohungen entstehen. Es handelt sich jedoch bisher um einen spekulativen Erklärungsversuch der gefundenen Zusammenhänge und es muss in weiteren Studien untersucht werden, ob die Diskrepanzen tatsächlich über eine Suche nach Erklärungen für den inneren Zustand zu einem verstärkten Bedrohungs-erleben führen.

In der Gruppe der Patienten mit psychotischen Störungen war auch die Antipsychotika-Dosierung mit einem höheren Diskrepanz-Wert zwischen subjektivem Stress-Level und Kortisol assoziiert. Eine alternative Erklärung zu der oben genannten wäre daher, dass die Diskrepanzen sekundär durch die Medikation entstehen. Dafür spricht, dass Antipsychotika die Kortisol-Ausschüttung dämpfen (Subramaniam et al., 2019) und als Nebenwirkung innere Unruhe (Akathisia) bekannt ist (Kane et al., 2009). Allerdings berichten Patienten insgesamt eher eine emotionale Abstumpfung durch Antipsychotika (Moncrieff, Cohen, & Mason, 2009; Moritz, Andreou, Klingberg, Thoering, & Peters, 2013). Zudem fanden sich für die anderen beiden

Differenzwerte (für Herzrate und Hautleitfähigkeit) keine signifikante Korrelation mit der Antipsychotika-Dosis. Daher kann die Medikation das Phänomen der Diskrepanzen nicht erschöpfend erklären.

Letztlich könnte es sich bei den Diskrepanzen auch um ein störungsübergreifendes Phänomen handeln. Dafür spricht, dass ähnliche Diskrepanzen auch bei Patienten mit depressiven Störungen zu finden waren. Zudem gab es einen negativen Zusammenhang zwischen der Emotionswahrnehmung und den Diskrepanz-Werten. Defizite in der Emotionswahrnehmung sind nicht nur bei psychotischen Störungen bekannt (Kubota et al., 2012; van der Meer et al., 2009) sondern auch bei depressiven Störungen (Marchesi, Bertoni, Cantoni, & Maggini, 2008; Ogrodniczuk, Piper, & Joyce, 2004). Der gefundene Zusammenhang stützt auch die Hypoarousal-Hypothese (Neumann et al., 2004), laut derer Personen mit geringerer Emotionswahrnehmung bei ähnlichem emotionalen Stress-Level ein niedrigeres physiologisches Stress-Level aufweisen. Durch die drei genannten alternativen Erklärungen wird deutlich, dass weitere Forschung notwendig ist um die Rolle der Diskrepanzen für die Entstehung psychotischer Störungen näher zu spezifizieren. Dies ist auch zentral um einzuordnen, ob und wie Interventionen zur Veränderung der Diskrepanzen einsetzbar und sinnvoll sind.

Zusammenfassend fanden sich für die akute Stressreaktion in frühen Risikostadien psychotischer Störungen keine Veränderungen im Vergleich zu Kontrollprobanden. Allerdings gab es Hinweise, dass Diskrepanzen zwischen Stressindikatoren bei Patienten mit psychotischen Störungen bestehen und möglicherweise an der Entstehung von Paranoia beteiligt sind. Deswegen sollte in zukünftigen Studien zu stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren auch das Verhältnis der Stressindikatoren berücksichtigt werden und es sollte die Rolle der Diskrepanzen für die Entstehung psychotischer Störungen genauer spezifiziert werden.

6.2 HHNA-Aktivität bei erhöhtem Risiko für Psychosen

In Studie II wurde die Haarkortisol-Konzentration als Indikator der HHNA-Aktivität verwendet, um zu untersuchen, ob eine HHNA-Hyperaktivität bereits bei klinischen und familiären Risikoprobanden vorliegt. Entgegen der ursprünglichen Erwartung zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Haarkortisol-Konzentration bei den Risikogruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Damit stehen die Ergebnisse zumindest für die klinische Risikogruppe im Kontrast zur Annahme des *Neural-Diathesis-Stress-Modells* (Walker & Diforio, 1997; Walker

et al., 2008), wonach eine erhöhte HHNA-Aktivität vor der Entstehung psychotischer Symptome zu erwarten wäre. Die Ergebnisse unterscheiden sich auch von den Befunden eines aktuellen Literatur-Reviews von Pruessner et al. (2017), in dem die Autoren zu dem Schluss kommen, dass auch bereits in Risikogruppen Hinweise auf eine HHNA-Hyperaktivität bestehen. Bei einem genaueren Blick auf die Ergebnisse aus Studie II ist allerdings zu vermerken, dass es in den Daten eine Tendenz zu höherer Haarkortisol-Konzentration in den Risikogruppen gab. Die Stichprobengröße war jedoch nicht ausreichend groß um kleine Effekte zu finden. Es ist denkbar, dass sich auch die HHNA-Hyperaktivität erst in einem fortgeschrittenen Risikostadium signifikant zeigt, zumal einige der früheren Studien die Untersuchung mit Hochrisiko-Probanden durchführten. Das Gesamtbild des Forschungsfeldes lässt jedoch anhand der neuesten Meta-Analysen vermuten, dass für Gruppenunterschiede in der HHNA-Aktivität summa summarum eher kleine bis mittlere Effekte zu erwarten sind (Chaumette et al., 2016; Saunders et al., 2019; Walter et al., 2016). Insgesamt gibt es eine Vielzahl von externen Einflüssen auf die HHNA, von denen zwar einige, jedoch möglicherweise nicht alle in dieser Arbeit berücksichtigt werden konnten. So könnten zum Beispiel zusätzlich komorbide Störungen das Kortisol-Level beeinflusst haben (siehe z.B. Juruena, Bocharova, Agustini, & Young, 2018; Murri et al., 2016). Um die große Zahl an Einflussfaktoren berücksichtigen zu können, sind größere Stichproben für zukünftige Studien wünschenswert. Ähnlich wie in der Diskussion zur akuten Stressreaktion vorgeschlagen, sollte in Längsschnittstudien oder in Querschnitt-Studien mit variierenden Risikostadien die Entstehung von HHNA-Hyperaktivität auf dem Psychose-Kontinuum spezifiziert werden.

Da die Aktivität der HHNA maßgeblich durch Stressoren bestimmt wird (z.B. Chrousos, 2009), ist es plausibel, dass in Studie II ein positiver Zusammenhang zwischen schwerwiegenden sozialen Stressoren (Kindesmissbrauch, Traumata) und der HHNA-Aktivität in der Gesamtstichprobe auftrat. Dies ist auch im Einklang mit der Annahme des Neural-Diathesis-Stress-Modells (Walker & Diforio, 1997; Walker et al., 2008), wobei dieses Modell neben frühen Stressoren auch pränatale Ereignisse als Auslöser von HHNA-Hyperaktivität annimmt, die in Studie II nicht berücksichtigt wurden. Entgegen der ursprünglichen Annahme konnte jedoch nicht bestätigt werden, dass der Zusammenhang zwischen sozialen Stressoren und der Haarkortisol-Konzentration durch genetische Vulnerabilität moderiert wird. Die familiäre Risikogruppe berichtete jedoch – genau wie die klinische Risikogruppe – mehr Diskriminierung, mehr Mobbing und mehr Kindesmissbrauch erlebt zu haben. In der familiären Risikogruppe könnte aus diesem Grund eine Gen-Umwelt-Korrelation vorliegen (van Os et

al., 2008). Plausibel ist zum Beispiel, dass Kinder durch ihre Verwandtschaft mit einem von Psychosen betroffenen Elternteil ein höheres Risiko für bestimmte Stressoren haben. So könnte beispielsweise ein höheres Risiko für die Abwesenheit einer wichtigen Bezugsperson aufgrund von Hospitalisierung oder für einen niedrigeren sozioökonomischen Status aufgrund einer eingeschränkten Belastbarkeit des betroffenen Elternteils im Job bestehen. Zudem haben erstgradige Verwandte häufig eine überwiegend geteilte Umwelt. Daher sollten Stressoren, die bei Patienten mit psychotischen Störungen auftreten mit höherer Wahrscheinlichkeit auch bei nahen Verwandten vorhanden sein. Wenn sich also in Studien mit familiären Risikoprobanden eine erhöhte HHNA-Aktivität findet, sollte diese nicht vorschnell auf genetische Faktoren attribuiert werden. Stattdessen sollte auch in diesen Risikogruppen der Einfluss von Stressoren berücksichtigt werden.

6.3 Die Rolle des chronischen Stress-Levels für die akute Stressreaktion

In Studie III sollte ursprünglich untersucht werden, ob Veränderungen der akuten Stressreaktion auch nach Berücksichtigung des chronischen Stress-Levels ein unabhängiger Vulnerabilitätsfaktor bleiben. Obwohl keine Veränderungen der akuten Stressreaktion in den Risikogruppen auftraten, wurden dennoch Gruppenunterschiede im chronischen Stress-Level, sowie Zusammenhänge des letzteren mit der akuten Stressreaktion untersucht. In beiden Risikogruppen fand sich ein erhöhtes subjektives chronisches Stress-Level. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Studien in klinischen Risikoprobanden (Millman et al., 2018; Palmier-Claus et al., 2012; Pruessner, Iyer, Faridi, Joobar, & Malla, 2011; Schifani et al., 2018). Zusätzlich berichtete die klinische Risikogruppe über alle Messzeitpunkte des TSST hinweg mehr negativen Affekt als die Kontrollgruppe. Dies deutet auf eine längerfristige Erhöhung des negativen Affektes hin, was auch Teil eines chronisch erhöhten Stress-Levels sein könnte. In der familiären Risikogruppe zeigte sich ein ähnlicher, nicht signifikanter Trend für insgesamt mehr negativen Affekt als in der Kontrollgruppe.

Da die familiäre Risikogruppe jedoch gemessen über den TICS-Score gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes subjektives chronisches Stress-Level aufwies, könnte dies auf den ersten Blick bedeuten, dass ein genetisches Risiko für Psychosen mit dem subjektiven chronischen Stress-Level zusammenhängt. An dieser Stelle ist allerdings ein Ergebnis aus Studie II zu bedenken: Auch die familiäre Risikogruppe hatte mehr soziale Stressoren als die Kontrollgruppe in der Vergangenheit erlebt (wahrgenommene Diskriminierung, Mobbing-

Erfahrungen und Kindesmissbrauch). Eine post-hoc-Analyse zeigte, dass alle drei Stressoren auch mit dem TICS-Score korrelierten. Aus diesem Grund ist es naheliegend, dass das erhöhte subjektive chronische Stress-Level auch in der familiären Risikogruppe durch Umweltfaktoren maßgeblich mitbestimmt wurde.

Entsprechend unserer Annahme gab es in Studie III zudem einen Zusammenhang zwischen dem chronischen Stress-Level und der akuten Stressreaktion: Das subjektive chronische Stress-Level hing mit einem stärkeren Anstieg in negativem Affekt während des TSST und einem stärkeren Absinken des negativen Affekts nach dem Stressor zusammen. Die Haarkortisol-Konzentration war mit einem stärkeren Anstieg und Absinken von Paranoia in Reaktion auf den TSST assoziiert und mit einem geringeren Absinken der Hautleitfähigkeit in der Erholungsphase. Da in beiden Risikogruppen ein erhöhtes subjektives chronisches Stress-Level bestand und das chronische Stress-Level mit der akuten Stressreaktion assoziiert war, kann spekuliert werden, dass ein erhöhtes chronisches Stress-Level ein früher, eher unspezifischer Vulnerabilitätsfaktor ist. Er könnte Indikator für ein Zwischenstadium sein, das Veränderungen der akuten Stressreaktion in einem späteren Risikostadium begünstigt. Hinweise darauf finden sich in der Literatur für die physiologische Komponente des chronischen Stress-Levels: Myin-Germeys und van Os (2007) sowie van Winkel et al. (2008) sehen eine HHNA-Hyperaktivität als einen Mechanismus zwischen Stressexposition bzw. genetischer Prädisposition und der Entstehung von veränderten Stressreaktionen bei psychotischen Störungen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch das subjektive chronische Stress-Level als ein Teil dieses Mechanismus mit einbezogen werden sollte. Die Ergebnisse müssen allerdings repliziert werden und sollten idealerweise auch längsschnittlich untermauert werden.

6.4 Limitationen und methodische Überlegungen

Für die durchgeführten Studien sind einige Limitationen zu nennen, die in den Schlussfolgerungen berücksichtigt werden müssen. Eine erste Limitation betrifft die Stichprobengrößen, die bei allen drei Studien für einfache Gruppenvergleiche lediglich ermöglichte mittlere bis große Effektstärken zu erfassen. In Studie I kam erschwerend hinzu, dass die Stichprobe aufgrund von fehlenden Werten und zusätzlichen Ausschlusskriterien weiter verkleinert wurde. So reduzierte sich die Stichprobe für die Analysen mit dem Parameter Herzrate um 11.8 %. Die Power war also in allen Studien zu gering um kleine Effektstärken zu zeigen. Für

den Nachweis kleiner Effektstärken wären allerdings Probandenzahlen zwischen ca. $N = 500$ Personen bis zu $N > 1000$ Teilnehmern notwendig.

Eine zweite Limitation ist, dass in allen drei Studien die Kausalität der beobachteten Zusammenhänge bisher offenbleibt. Anknüpfend an Studie I sind Untersuchungen der Kausalität essentiell dafür, um der Frage nachzugehen, ob die Diskrepanzen an der Entstehung von Psychosen beteiligt sind oder eher eine sekundäre Erscheinung der Psychosen darstellen. In Studie II scheint es nicht plausibel, dass eine stärkere Exposition mit Stressoren direkt durch eine erhöhte HHNA-Aktivität verursacht wird, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass kausal eigentlich eine oder mehrere Drittvariablen sowohl für HHNA-Aktivität als auch Stressor-Exposition relevant sind (z.B. genetische Faktoren). In Studie III wurde angenommen, dass das chronische Stress-Level die akute Stressreaktion beeinflusst, wobei McEwen (1998) umgekehrt davon ausgeht, dass vorbestehende Veränderungen der Stressreaktion letztendlich zu chronischen Schäden (d.h. einem erhöhten chronischen Stress-Level) führen. Interpretationen, die eine Wirkrichtung der Zusammenhänge implizieren, sind daher nur eine mögliche Alternative, die anhand weiterer Forschung verifiziert werden muss. Zudem traten die meisten untersuchten Zusammenhänge über die Studiengruppen hinweg im Gesamtsample auf und könnten daher durch die Auswahl der Teilnehmer beeinflusst sein. Dadurch ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

Drittens wurde für alle drei Studien die obere Altersgrenze auf 65 Jahre gesetzt. Bei der Mehrheit der Patienten liegt der Beginn einer psychotischen Störung jedoch im jüngeren Erwachsenenalter (Jongsma et al., 2018) und bei klinischen Risikogruppen wird daher häufig eine Alters-Obergrenze von 40 Jahren verwendet (Schultze-Lutter et al., 2015). Während der Anteil der über 40-jährigen Probanden in den Risikostichproben aus Studie I recht hoch war (klinische Risikogruppe: 34.5 %, familiäre Risikogruppe: 53.8 %), betraf diese Limitation in Studie II und Studie III vergleichsweise deutlich weniger Probanden (klinische Risikogruppe: 4.7 %, familiäre Risikogruppe: 21.9 %). In Studie I war das Geschlechterverhältnis bei den über 40-Jährigen ausgeglichen, in Studie II und Studie III waren dies jedoch zu 89 % Frauen, bei denen die Inzidenzrate für psychotische Störungen mit dem Alter im Vergleich zu Männern langsamer absinkt (Kirkbride et al., 2012). Insgesamt betrifft diese Limitation also stärker die Risikostichproben von Studie I (die nur für Zusatzanalysen verwendet wurden) als die Stichproben von Studie II und Studie III.

Einige weitere Limitationen beziehen sich auf einzelne Studien: Hierbei ist die Verwendung von retrospektiven Fragebögen in Studie II zu nennen. Zum einen sind mehrere von

ihnen bisher nicht explizit auf die Erfüllung der Gütekriterien geprüft. Dies betrifft die Maße für den sozioökonomischen Status, Migration, Minderheiten-Status, wahrgenommene Diskriminierung, Mobbing und Kindesmissbrauch. Zum anderen könnten aufgrund der retrospektiven Erfassung Erinnerungsverzerrungen (englisch *Recall Bias*; z.B. Hassan, 2005) eine Rolle gespielt haben: Retrospektive Fall-Kontroll-Studien bauen auf das Erinnerungsvermögen der Probanden an z.T. weit in der Vergangenheit liegende Ereignisse. Eine Erinnerungsverzerrung beinhaltet, dass entweder die Fälle (in Studie II die Risikogruppen) die Prävalenz von potenziellen Risikofaktoren überschätzen, weil sie sich z.B. vermehrt mit möglichen Erklärungen für Symptome auseinandersetzen oder aber die Kontrollprobanden die Prävalenz unterschätzen (z.B. Stressoren aus der Vergangenheit möglicherweise weniger Relevanz beimessen und vergessen). So kann es zu einer Überschätzung der Gruppenunterschiede für die Stressoren gekommen sein. Längsschnitt-Studien wären ideal um die Wahrscheinlichkeit von Erinnerungsverzerrungen zu senken, da Stressoren zeitnah nach ihrem Auftreten erfasst werden können. Für Studie III ist einschränkend zu nennen, dass es sich um ein quasi-experimentelles Design handelte, es also für die Stressbedingung (TSST) keine Kontrollbedingung gab. Aus diesem Grund kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass der Verlauf der Stressindikatoren ausschließlich auf den TSST zurückzuführen ist.

Letztlich bleibt noch die verwendete Methode zur Untersuchung der Diskrepanzen in Studie I kritisch zu beleuchten. Es wurde eine z-Standardisierung der Werte durchgeführt um die Stressindikatoren miteinander in Beziehung zu setzen. Für diese Standardisierung wurde die gesunde Kontrollgruppe als Referenz festgelegt, d.h. Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollgruppe wurden für die Erstellung der z-Werte aller Probanden verwendet. Dies hat methodisch den Vorteil, dass die Standardisierung gleichbleibt, unabhängig ob eine oder beide Patientengruppen bzw. auch die Risikogruppen mit in die Analysen aufgenommen werden. Sie wird auch andernorts verwendet um Werte im Verhältnis zu einer spezifischen Norm zu untersuchen (z.B. WHO, 1995). Auf der anderen Seite beruht dieses Vorgehen jedoch auf der Grundannahme, dass das Verhältnis der Stressindikatoren bei der Kontrollgruppe die Norm darstellt. Diese Norm war mit $n = 28$ relativ klein, sodass die Werte möglicherweise nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind. Zudem sind die ursprünglichen Stressindikator-Werte aufgrund der Standardisierung nicht mehr erkennbar (veröffentlicht für den Datensatz jedoch bei Lincoln et al., 2015). Korrelationen wären eine alternative Methode, sie haben jedoch einige Nachteile: Erstens wird bei Korrelationen nur das Verhältnis der Werte berücksichtigt und es können dadurch identische Korrelationen bei sehr unterschiedlichen

Werten der Stressindikatoren auftreten. Zweitens korrelieren häufig auch die Stressparameter gesunder Probanden nicht linear (Campbell & Ehler, 2012). Aus diesen Gründen wurde trotz der genannten Einschränkungen eine z-Standardisierung verwendet. Aufgrund der relativ kleinen Kontrollstichprobe werden Replikationsstudien mit größeren Referenzstichproben benötigt, welche die Befunde zu den Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Indikatoren bei Patienten mit psychotischen Störungen nochmals untermauern.

7. Implikationen und Ausblick

Die Ergebnisse der Dissertation machen deutlich, dass Stressoren sehr komplexe Veränderungen auf psychischer und physischer Ebene hervorrufen. Somit ist eine multimodale Erfassung der Stressreaktion in der Forschung unerlässlich und es sollte auch das Verhältnis der Stressindikatoren untereinander, d.h. mögliche Diskrepanzen, erfasst werden. Gleichzeitig implizieren die Ergebnisse, dass Wechselwirkungen zwischen stressassoziierten Faktoren und potenzielle Ursachen nicht außer Acht gelassen werden sollten: In Studie II wurde ein Zusammenhang der Haarkortisol-Konzentration mit schwerwiegenden sozialen Stressoren gefunden, was bisher in wenigen Studien berücksichtigt wurde. Auch sollte das chronische Stress-Level bei der Untersuchung der akuten Stressreaktion mitberücksichtigt werden, da Zusammenhänge zwischen beiden Faktoren in Studie III gefunden wurden.

Insgesamt gibt es aktuell im Forschungsfeld zu stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren immer noch eine relativ große Heterogenität der Ergebnisse. Es kristallisiert sich mehr und mehr heraus, dass diese stressassoziierten Vulnerabilitäten durch eine große Zahl an Faktoren beeinflusst werden, die bisher nicht vollständig verstanden sind. In zukünftigen Studien könnte die Berücksichtigung der gefundenen Zusammenhänge dazu beitragen uneinheitliche Befunde zu erklären. In Studie II blieb zudem ein beträchtlicher Teil der Varianz der Haarkortisol-Konzentration noch unerklärt. Potenzielle weitere Einflussfaktoren sind andere Stressoren wie prä- bzw. perinatale Komplikationen (Walker et al., 2008), andere psychische Störungen (Murri et al., 2016; Thomas, Gurvich, Hudaib, Gavrilidis, & Kulkarni, 2019), Zeitpunkt der Stressor-Exposition (Khoury et al., 2019) oder auch genetische Faktoren, die nicht unbedingt spezifisch für Psychosen sind (Rietschel et al., 2017; Tucker-Drob et al., 2017). Um noch besser zu verstehen in welchem Maße eine chronische HHNA-Hyperaktivität tatsächlich zur Entstehung psychotischer Störungen beiträgt, wäre es hilfreich zunächst einen Schritt zurück zu gehen: Es sollte durch eine umfangreiche Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie den

oben genannten die Vorhersage der HHNA-Aktivität in Allgemeinstichproben verbessert werden. Im Anschluss sollte dann die Entwicklung der HHNA-Hyperaktivität im Kontext psychotischer Störungen unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren weiter untersucht werden. Um eine große Zahl an Variablen berücksichtigen zu können und größere Stichproben zu erreichen, wären groß angelegte, multizentrische Studien von Vorteil. In solchen Studien könnten auch verschiedene methodische Ansätze vergleichend verwendet werden, zum Beispiel die Erfassung der HHNA-Aktivität über Haarkortisol-Konzentration, Hypophysen-Volumen, Baseline-Kortisol und Hippocampus-Volumen.

Eine weitere Implikation dieser Dissertation ist, dass sich die meisten der untersuchten stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren noch nicht in einem frühen Risikostadium zeigen. Dennoch konnten mithilfe der Studien neue Hypothesen zur möglichen Entstehung in späteren Risikostadien generiert werden. Um diese überprüfen zu können, wäre es ideal eine größere Spannbreite des Psychose-Kontinuums, d.h. auch unterschiedliche Risikostadien zu erfassen. Insbesondere Längsschnittstudien würden helfen die zeitliche Entstehungsreihenfolge von Vulnerabilitätsfaktoren besser einzuordnen. Im Hinblick auf die Entstehung von einem erhöhten chronischen Stress-Level und Veränderungen der akuten Stressreaktion stellt sich beispielsweise die Frage, ob das chronische Stress-Level zu einem Messzeitpunkt die akute Stressreaktion zum nächsten Messzeitpunkt voraussagt oder ob die akute Stressreaktion prädiktiv für das spätere chronische Stress-Level ist bzw. ob es sich um eine wechselseitige Beeinflussung handelt.

Um sich auch Kausalzusammenhängen zwischen den untersuchten Faktoren anzunähern können Interventionsmethoden wie z.B. Biofeedback oder Entspannungstechniken eingesetzt werden. Mithilfe dieser Techniken ist es möglich sowohl das subjektive Stress-Level als auch physiologische Stressindikatoren wie die Herzrate, Hautleitfähigkeit und Kortisol-Level zu modifizieren (Literaturüberblick: De Witte, Buyck, & van Daele, 2019). Auf diese Weise ließe sich beispielsweise überprüfen, ob eine Reduktion der Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren einen Einfluss auf psychotische Symptome hat oder ob eine Reduktion der affektiven Stressreaktion das chronische Stress-Level beeinflusst.

In der Zusammenschau der Ergebnisse fällt auf, dass sich die Ergebnisse in den drei Studien kaum zwischen den beiden Risikogruppen unterscheiden. Lediglich in Studie III zeigte ausschließlich die klinische Risikogruppe während des TSST-Termins insgesamt höheren negativen Affekt und höhere Paranoia als die Kontrollgruppe. Auf den ersten Blick könnte

durch die sehr ähnlichen Ergebnisse für die klinische und die familiäre Risikogruppe geschlossen werden, dass unterschiedliche Aspekte des Risikos für psychotische Störungen zum gleichen Erscheinungsbild führen (Äquifinalität). Allerdings stellte sich heraus, dass in der familiären Risikogruppe neben dem genetischen Risiko auch die erhöhte Exposition mit sozialen Stressoren berücksichtigt werden muss. Bei den klinischen Risikoprobanden kann auch ein genetisches Risiko nicht ausgeschlossen werden. Für eine spezifischere Untersuchung des genetischen Risikos sollten daher in zukünftigen Studien weitere Methoden eingesetzt werden: Vielversprechend sind polygene Risiko-Scores. Aktuell basieren sie auf 108 Gen-Loci, welche in einer genomweiten Assoziationsstudie mit knapp 37000 Patienten und ca. 113000 Kontrollprobanden identifiziert wurden (Ripke et al., 2014; Verwendung siehe Eberle et al., 2019).

Vorbehaltlich einer genaueren Klärung der Kausalzusammenhänge zwischen den untersuchten Variablen könnten sich perspektivisch auch praktische Implikationen aus den Ergebnissen der Dissertation ergeben. Falls sich die Befunde der Diskrepanzen in Replikationsstudien bestätigen, ließe sich durch Methoden wie Biofeedback eine differenziertere Wahrnehmung des eigenen Stress- oder Anspannungszustands über verschiedene Indikatoren trainieren. Dies könnte möglicherweise auch im Therapiekontext einsetzbar sein. Ob jedoch eine gezielte Beeinflussung der Diskrepanzen therapeutisch sinnvoll ist, kann aus der vorliegenden Arbeit nicht geschlossen werden: Möglicherweise sind die Diskrepanzen zwischen subjektiven und physiologischen Stressindikatoren dysfunktional; allerdings wäre es auch denkbar, dass die Hyper- oder Hyporeaktion eines Stressindikators durch andere Indikatoren kompensiert wird (Ali & Pruessner, 2012) und dass die Diskrepanzen somit vielleicht sogar funktional sind. Um die Frage der Funktionalität der Diskrepanzen zu klären, sind also weitere experimentelle Untersuchungen unerlässlich.

Während sich Veränderungen der akuten Stressreaktion und der HHNA-Aktivität erst in fortgeschrittenen Risikostadien zu manifestieren scheinen, zeigte sich in Studie II und Studie III, dass beide Risikogruppen mehr soziale Stressoren erlebt hatten und ein höheres subjektives chronisches Stress-Level als die Kontrollgruppe berichteten. Die beiden Faktoren sind nicht nur bei psychotischen Störungen bekannt, sondern sind auch allgemein mit einer Verschlechterung der (mentalen) Gesundheit assoziiert (Beckie, 2012; Conway, Raposa, Hammen, & Brennan, 2018; Silva, Loureiro, & Cardoso, 2016; Wells et al., 2014). Dies spricht dafür, bereits früh breit anwendbare, transdiagnostische Präventionsmaßnahmen ein-

zusetzen: Ansatzpunkt für diese könnte zum einen sein, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten sozialer Stressoren zu verringern, beispielsweise über Familienhilfen zur Prävention von Kindesmissbrauch und Mobbing. Zum anderen können einfache Interventionen wie Entspannungsseminare am Arbeitsplatz helfen das chronische Stress-Level zu senken. Solche Maßnahmen sollten niedrigschwellig erreichbar sein und nicht stigmatisieren. Sie sind ein erster Schritt in der Prävention psychischer Störungen, können jedoch natürlich nicht die Untersuchung spezifischerer Mechanismen der Störungsentstehung ersetzen.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Dissertation einen Beitrag zum Verständnis stressassoziierter Vulnerabilitätsfaktoren bei psychotischen Störungen leisten. Aktuell stellen uns diese Vulnerabilitätsfaktoren allerdings teilweise immer noch vor offene Fragen. Insgesamt könnte eine stärkere Vernetzung von Projekten hilfreich sein um das Forschungsfeld voran zu bringen. Dies würde eine größer angelegte, systematische Erfassung der stressassoziierten Vulnerabilitätsfaktoren ermöglichen. Ein solches Vorgehen könnte helfen der Komplexität des Themas besser gerecht zu werden und Antworten auf die noch offenen Fragen zu finden.

8. Literaturverzeichnis

- Aas, M., Haukvik, U. K., Djurovic, S., Bergmann, Ø., Athanasiu, L., Tesli, M. S., ... Melle, I. (2013). BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *46*, 181–188.
doi:10.1016/j.pnpbp.2013.07.008
- Aas, M., Haukvik, U. K., Djurovic, S., Tesli, M., Athanasiu, L., Bjella, T., ... Melle, I. (2014). Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *59*, 14–21.
doi:10.1016/j.jpsychires.2014.08.011
- Abhishekh, H. A., Kumar, N. C., Thirthalli, J., Chandrashekar, H., Gangadhar, B. N., & Sathyaprabha, T. N. (2014). Prolonged reaction to mental arithmetic stress in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, *8*(3), 137–142. doi:10.3371/CSRP.ABKU.022213
- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R. R., & Müller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *6*(3), 361–370.
- Ali, N., & Pruessner, J. C. (2012). The salivary alpha amylase over cortisol ratio as a marker to assess dysregulations of the stress systems. *Physiology & Behavior*, *106*(1), 65–72.
doi:10.1016/j.physbeh.2011.10.003
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*, 94–124.
doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.005
- Allott, K. A., Rapado-Castro, M., Proffitt, T.-M., Bendall, S., Garner, B., Butselaar, F., ... Phillips, L. J. (2015). The impact of neuropsychological functioning and coping style on perceived stress in individuals with first-episode psychosis and healthy controls. *Psychiatry Research*, *226*(1), 128–135. doi:10.1016/j.psychres.2014.12.032
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental*

- disorders* (5th ed.). Arlington, VA, US: American Psychiatric Association.
- Asahina, M., Poudel, A., & Hirano, S. (2015). Sweating on the palm and sole: Physiological and clinical relevance. *Clinical Autonomic Research*, *25*(3), 153–159.
doi:10.1007/s10286-015-0282-1
- Axelson, D. A., Doraiswamy, P. M., Boyko, O. B., Escalona, P. R., McDonald, W. M., Ritchie, J. C., ... Krishnan, K. R. R. (1992). In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: Relationship to dexamethasone suppression test results in patients. *Psychiatry Research*, *44*(1), 63–70.
doi:10.1016/0165-1781(92)90070-J
- Beckie, T. M. (2012). A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. *Biological Research for Nursing*, *14*(4), 311–346. doi:10.1177/1099800412455688
- Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Allen, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., ... McGuire, P. K. (2012). Induction of psychosis by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Archives of General Psychiatry*, *69*(1), 27–36. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.161
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D. P., Lupien, S., Pruessner, J. C., Ciampi, A., ... King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 859–868.
doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.002
- Brenner, K., St-Hilaire, A., Liu, A., Laplante, D. P., & King, S. (2011). Cortisol response and coping style predict quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *128*(1–3), 23–29. doi:10.1016/j.schres.2011.01.016
- Büschen, J., Berger, G. E., Borgwardt, S. J., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M. O., ... Riecher-Rössler, A. (2011). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia Research*, *125*(1), 41–48. doi:10.1016/j.schres.2010.09.022
- Campbell, J., & Ehlert, U. (2012). Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology*, *37*(8), 1111–1134. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.010

- Carol, E. E., & Mittal, V. A. (2015). Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *57*, 26–36. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.03.018.
- Carter-Sowell, A. R. (2010). *Salting a wound, building a callous, or throwing in the towel? The measurement and effects of chronic ostracism experiences* (Doctoral dissertation). Purdue University, Indiana (United States). Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/858613823/abstract?accountid=11262>
- Castro, M. N., Vigo, D. E., Weidema, H., Fahrner, R. D., Chu, E. M., de Achával, D., ... Guinjoan, S. M. (2008). Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: Autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *99*(1–3), 294–303. doi:10.1016/j.schres.2007.08.025
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., ... Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1195–1203. doi:10.1093/schbul/sby058
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P., ... Krebs, M. O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 262–270. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.007
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, *5*, 374–381. doi:10.1038/nrendo.2009.106
- Ciufolini, S., Dazzan, P., Kempton, M. J., Pariante, C., & Mondelli, V. (2014). HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression: Evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *47*, 359–368. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.09.004
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, *24*(4), 385–396. doi:10.2307/2136404
- Collip, D., Myin-Germeys, I., & van Os, J. (2008). Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and

- schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 220–225. doi:10.1093/schbul/sbm163
- Collip, D., Nicolson, N. A., Lardinois, M., Lataster, T., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 41(11), 2305–2315. doi:10.1017/S0033291711000602
- Conway, C. C., Raposa, E. B., Hammen, C., & Brennan, P. A. (2018). Transdiagnostic pathways from early social stress to psychopathology: A 20-year prospective study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(8), 855–862. doi:10.1111/jcpp.12862
- Counotte, J., Pot-Kolder, R., van Roon, A. M., Hoskam, O., van der Gaag, M., & Veling, W. (2016). High psychosis liability is associated with altered autonomic balance during exposure to virtual reality social stressors. *Schizophrenia Research*, 184, 14–20. doi:10.1016/j.schres.2016.11.025
- Cullen, A. E., Day, F. L., Roberts, R. E., Pariante, C. M., & Laurens, K. R. (2015). Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 45(15), 3281–3292. doi:10.1017/S0033291715001282
- Dauvermann, M. R., & Donohoe, G. (2019). Cortisol stress response in psychosis from the high-risk to the chronic stage: A systematic review. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 36(4), 305–315. doi:10.1017/ipm.2019.27
- Day, F. L., Valmaggia, L. R., Mondelli, V., Papadopoulos, A., Papadopoulos, I., Pariante, C. M., & McGuire, P. (2014). Blunted cortisol awakening response in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophrenia Research*, 158(1–3), 25–31. doi:10.1016/j.schres.2014.06.041
- De Witte, N. A. J., Buyck, I., & Van Daele, T. (2019). Combining biofeedback with stress management interventions: A systematic review of physiological and psychological effects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 44(2), 71–82. doi:10.1007/s10484-018-09427-7
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355

- Dominguez, M. D. G., Wichers, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., & van Os, J. (2011). Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: An 8-year cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 84–93. doi:10.1093/schbul/sbp022
- Downey, L. A., Sands, H., Jones, L., Clow, A., Evans, P., Stalder, T., & Parrott, A. C. (2015). Reduced memory skills and increased hair cortisol levels in recent Ecstasy/MDMA users: Significant but independent neurocognitive and neurohormonal deficits. *Human Psychopharmacology*, 30, 199–207. doi:10.1002/hup.2474
- Eberle, C., Peterse, Y., Jukic, F., Müller-Myhsok, B., Czamara, D., Martins, J., ... Sämann, P. G. (2019). Endophenotype potential of nucleus accumbens functional connectivity: Effects of polygenic risk for schizophrenia interacting with childhood adversity. *Journal of Psychiatry and Brain Science*, 4, e190011. doi:10.20900/jpbs.20190011
- Ebert, D. D., Christ, O., & Berking, M. (2013). Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur emotionsspezifischen Selbsteinschätzung emotionaler Kompetenzen (SEK-ES). *Diagnostica*, 59(1), 17–32. doi:10.1026/0012-1924/a000079
- Edmonds, E. C., Martin, A. S., Palmer, B. W., Eyler, L. T., Rana, B. K., & Jeste, D. V. (2018). Positive mental health in schizophrenia and healthy comparison groups: Relationships with overall health and biomarkers. *Aging & Mental Health*, 22(3), 354–362. doi:10.1080/13607863.2016.1251572
- Freeman, D. (2016). Persecutory delusions: A cognitive perspective on understanding and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 685–692. doi:10.1016/S2215-0366(16)00066-3
- Freeman, D., & Garety, P. A. (2000). Comments on the content of persecutory delusions: Does the definition need clarification? *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 407–414.
- Freeman, D., Garety, P. A., Bebbington, P. E., Smith, B., Rollinson, R., Fowler, D., ... Dunn, G. (2005). Psychological investigation of the structure of paranoia in a non-clinical population. *British Journal of Psychiatry*, 186(5), 427–435. doi:10.1192/bjp.186.5.427
- Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive

- model of persecutory delusions. *The British Journal of Clinical Psychology*, 41(4), 331–347. doi:10.1348/014466502760387461
- Frodl, T., & O’Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52, 24–37. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.012
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., ... McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220–229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472
- Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 187–206. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.07.013
- González-Cabrera, J., Calvete, E., León-Mejía, A., Pérez-Sancho, C., & Peinado, J. M. (2017). Relationship between cyberbullying roles, cortisol secretion and psychological stress. *Computers in Human Behavior*, 70, 153–160. doi:10.1016/j.chb.2016.12.054
- 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: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 268(4), R865–R873.
- Green, B. L. (1996). Trauma History Questionnaire. In B. H. Stamm (Ed.), *Measurement of stress, trauma, and adaptation* (pp. 366–369). Lutherville, MD: Sidran Press.
- Harker, M. (2013). Psychological sweating: A systematic review focused on aetiology and cutaneous response. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26, 92–100. doi:10.1159/000346930
- Harro, J. (2015). Neuropsychiatric adverse effects of amphetamine and methamphetamine. *International Review of Neurobiology*, 120, 179–204. doi:10.1016/bs.irn.2015.02.004
- Hassan, E. (2005). Recall bias can be a threat to retrospective and prospective research designs. *The Internet Journal of Epidemiology*, 3(2), 1–7.

- Haukvik, U. K., Tamnes, C. K., Söderman, E., & Agartz, I. (2018). Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research, 104*, 217–226. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.08.012
- Hayes, A. F. (2018). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Healy, C., Brannigan, R., Dooley, N., Coughlan, H., Clarke, M., Kelleher, I., & Cannon, M. (2019). Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine, 49*, 1589–1599.
- Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O. W., Schlotz, W., Stone, A. A., & Hagemann, D. (2007). Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: State- and trait components. *Psychoneuroendocrinology, 32*, 80–86. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.10.005
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry, 4*(4), 295–301. doi:10.1016/S2215-0366(17)30078-0
- Holtzman, C. W., Trotman, H. D., Goulding, S. M., Ryan, A. T., Macdonald, A. N., Shapiro, D. I., ... Walker, E. F. (2013). Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience, 249*, 172–191. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.12.017.
- Hubbard, D. B., & Miller, B. J. (2019). Meta-analysis of blood cortisol levels in individuals with first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology, 104*, 269–275. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.03.014
- Jackson, S. E., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2016). Perceived weight discrimination and chronic biochemical stress: A population-based study using cortisol in scalp hair. *Obesity, 24*(12), 2515–2521. doi:10.1002/oby.21657
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., Gademan, P. J., De Jonge, R. C. J., van der Linden, J. A., & Kahn, R. S. (1998). Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 33*(1–2), 87–94. doi:10.1016/S0920-

9964(98)00066-8

Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, *149*(3), 319–325.

doi:10.1007/s002130000381

Janssen, I., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., Vollebergh, W., ... van Os, J. (2003). Discrimination and delusional ideation. *British Journal of Psychiatry*, *182*(1), 71–76. doi:10.1192/bjp.182.1.71

Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., & van Os, J. (2004). Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(1), 38–45. doi:10.1046/j.0001-690X.2003.00217.x

Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 459–466. doi:10.1038/nrn2632

Jongsma, H. E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., ... Kirkbride, J. B. (2018). Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry*, *75*(1), 36–46. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3554

Jönsson, P., Österberg, K., Wallergård, M., Hansen, M. Å., Garde, H. A., Johansson, G., & Karlson, B. (2015). Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress. *Physiology & Behavior*, *151*, 327–337. doi:10.1016/j.physbeh.2015.07.020

Juruena, M. F., Bocharova, M., Agustini, B., & Young, A. H. (2018). Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *233*, 45–67. doi:10.1016/j.jad.2017.09.052

Kane, J. M., Fleischhacker, W. W., Hansen, L., Perlis, R., Pikalov, A., & Assunção-Talbott, S. (2009). Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(5), 627–643. doi:10.4088/JCP.08r04210

Khoury, J. E., Enlow, M. B., Plamondon, A., & Lyons-Ruth, K. (2019). The association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 104–117. doi:doi:10.1016/j.psyneuen.2019.01.009

- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., ... Jones, P. B. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, *7*(3), e31660. doi:10.1371/journal.pone.0031660
- 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*(1-2), 76-81. doi:10.1159/000119004
- Kubota, M., Miyata, J., Sasamoto, A., Kawada, R., Fujimoto, S., Tanaka, Y., ... Murai, T. (2012). Alexithymia and reduced white matter integrity in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study on impaired emotional self-awareness. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 137-143. doi:10.1016/j.schres.2012.08.026
- Kvetnansky, R., Sabban, E. L., & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: Structural and molecular genetic approaches. *Physiological Reviews*, *89*, 535-606. doi:10.1152/physrev.00042.2006
- Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, Á., Ortega, L., ... Gutiérrez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: Roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of Psychiatric Research*, *60*, 163-169. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.011
- Lampert, T., & Kroll, L. E. (2009). Die Messung des sozioökonomischen Status in sozialepidemiologischen Studien. In M. Richter & K. Hurrelmann (Eds.), *Gesundheitliche Ungleichheit: Grundlagen, Probleme, Perspektiven* (pp. 309-334). doi:10.1007/978-3-531-91643-9_18
- Lazarus, R. S. (1999). *Stress and emotion: A new synthesis*. New York: Springer.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.
- Lehnert, H., Schulz, C., & Hiemke, C. (1999). Neuroendokrine Kontrolle des autonomen Nervensystems. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (pp. 5-79). Göttingen: Hogrefe.
- Lepore, S. J., Miles, H. J., & Levy, J. S. (1997). Relation of chronic and episodic stressors to

- psychological distress, reactivity, and health problems. *International Journal of Behavioral Medicine*, 4(1), 39–59. doi:10.1207/s15327558ijbm0401_3
- Leung, J. Y. T., Barr, A. M., Procyshyn, R. M., Honer, W. G., & Pang, C. C. Y. (2012). Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*, 135(2), 113–122. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.04.003
- Lincoln, T. M., Köther, U., Hartmann, M., Kempkensteffen, J., & Moritz, S. (2015). Responses to stress in patients with psychotic disorders compared to persons with varying levels of vulnerability to psychosis, persons with depression and healthy controls. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 47, 92–101. doi:10.1016/j.jbtep.2014.11.011
- Lincoln, T. M., Peter, N., Schäfer, M., & Moritz, S. (2009). Impact of stress on paranoia: An experimental investigation of moderators and mediators. *Psychological Medicine*, 39(7), 1129–1139. doi:10.1017/S0033291708004613
- Linninge, C., Jönsson, P., Bolinsson, H., Önning, G., Eriksson, J., Johansson, G., & Ahrné, S. (2018). Effects of acute stress provocation on cortisol levels, zonulin and inflammatory markers in low- and high-stressed men. *Biological Psychology*, 138, 48–55. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.08.013
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 43(6), 1133–1149. doi:10.1017/S0033291712001626
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 434–445. doi:10.1038/nrn2639
- Manthey, L., Leeds, C., Giltay, E. J., van Veen, T., Vreeburg, S. A., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2011). Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 691–699.

doi:10.1016/j.euroneuro.2011.03.002

- Marchesi, C., Bertoni, S., Cantoni, A., & Maggini, C. (2008). Is alexithymia a personality trait increasing the risk of depression? A prospective study evaluating alexithymia before, during and after a depressive episode. *Psychological Medicine*, *38*(12), 1717–1722. doi:10.1017/S0033291708003073
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, *338*(3), 171–179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- Millman, Z. B., Pitts, S. C., Thompson, E., Kline, E. R., Demro, C., Weintraub, M. J., ... Schiffman, J. (2018). Perceived social stress and symptom severity among help-seeking adolescents with versus without clinical high-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *192*, 364–370. doi:10.1016/j.schres.2017.06.002
- Minor, K. S., & Cohen, A. S. (2010). Affective reactivity of speech disturbances in schizotypy. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(2), 99–105. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.06.005
- Moncrieff, J., Cohen, D., & Mason, J. P. (2009). The subjective experience of taking antipsychotic medication: A content analysis of Internet data. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*(2), 102–111. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01356.x
- Mondelli, V., Dazzan, P., Gabilondo, A., Tournikioti, K., Walshe, M., Marshall, N., ... Pariante, C. M. (2008). Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(7), 1004–1012. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.05.010
- Moreno-Küstner, B., Martín, C., & Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues: A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, *13*(4), e0195687. doi:10.1371/journal.pone.0195687
- Moritz, S., Andreou, C., Klingberg, S., Thoering, T., & Peters, M. J. V. (2013). Assessment of subjective cognitive and emotional effects of antipsychotic drugs. Effect by defect? *Neuropharmacology*, *72*, 179–186. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.039
- Murri, M. B., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., ... Amore, M.

- (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 327–342.
- Myin-Germeys, I., & van Os, J. (2007). Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, *27*(4), 409–424. doi:10.1016/j.cpr.2006.09.005
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J. E., Stone, A. A., & Delespaul, P. A. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *58*(12), 1137–1144. doi:10.1001/archpsyc.58.12.1137
- Nesvåg, R., Bramness, J. G., Handal, M., Hartz, I., Hjellvik, V., & Skurtveit, S. (2018). The incidence, psychiatric co-morbidity and pharmacological treatment of severe mental disorders in children and adolescents. *European Psychiatry*, *49*, 16–22. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.12.009
- Neumann, S. A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., & Waldstein, S. R. (2004). Alexithymia predicts attenuated autonomic reactivity, but prolonged recovery to anger recall in young women. *International Journal of Psychophysiology*, *53*(3), 183–195. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.03.008
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, *10*(2), 300–312.
- Ogrodniczuk, J. S., Piper, W. E., & Joyce, A. S. (2004). Alexithymia as a predictor of residual symptoms in depressed patients who respond to short-term psychotherapy. *American Journal of Psychotherapy*, *58*(2), 150–161.
- Okkels, N., Vernal, D. L., Jensen, S. O. W., McGrath, J. J., & Nielsen, R. E. (2012). Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(1), 62–68. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01913.x
- Palmier-Claus, J. E., Dunn, G., & Lewis, S. W. (2012). Emotional and symptomatic reactivity to stress in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Psychological Medicine*, *42*(5), 1003–1012. doi:10.1017/S0033291711001929
- Pariante, C. M., Vassilopoulou, K., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Wood, S. J., ...

- Pantelis, C. (2004). Pituitary volume in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *185*(1), 5–10. doi:10.1192/bjp.185.1.5
- Parrott, A. C., Sands, H. R., Jones, L., Clow, A., Evans, P., Downey, L. A., & Stalder, T. (2014). Increased cortisol levels in hair of recent Ecstasy/MDMA users. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(3), 369–374. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.006
- Phillips, L. J., Francey, S. M., Edwards, J., & McMurray, N. (2007). Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review*, *27*(3), 307–317. doi:10.1016/j.cpr.2006.10.003
- Platje, E., Vermeiren, R. R. J. M., Branje, S. J. T., Doreleijers, T. A. H., Meeus, W. H. J., Koot, H. M., ... Jansen, L. M. C. (2013). Long-term stability of the cortisol awakening response over adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(2), 271–280. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.06.007
- Pruessner, M., Béchard-Evans, L., Boekestyn, L., Iyer, S. N., Pruessner, J. C., & Malla, A. K. (2013). Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *146*(1–3), 79–86. doi:10.1016/j.schres.2013.02.019
- Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *73*, 191–218. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.013
- Pruessner, M., Iyer, S. N., Faridi, K., Joobar, R., & Malla, A. K. (2011). Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophrenia Research*, *129*(1), 29–35. doi:10.1016/j.schres.2011.03.022
- Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., & Uher, R. (2014). Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(1), 28–38. doi:10.1093/schbul/sbt114
- Read, J., Fosse, R., Moskowitz, A., & Perry, B. (2014). The traumagenic

- neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry*, 4(1), 65–79.
doi:10.2217/npv.13.89
- Reininghaus, U., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Craig, T. K. J., Garety, P., Onyejiaka, A., ... Morgan, C. (2016). Stress sensitivity, aberrant salience, and threat anticipation in early psychosis: An experience sampling study. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 712–722. doi:10.1093/schbul/sbv190
- Rietschel, L., Streit, F., Zhu, G., McAloney, K., Frank, J., Couvy-Duchesne, B., ... Rietschel, M. (2017). Hair Cortisol in twins: Heritability and genetic overlap with psychological variables and stress-system genes. *Scientific Reports*, 7, 15351. doi:10.1038/s41598-017-11852-3
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. doi:10.1038/nature13595
- Ross, D. A., & Cetas, J. S. (2012). Steroid psychosis: A review for neurosurgeons. *Journal of Neuro-Oncology*, 109(3), 439–447. doi:10.1007/s11060-012-0919-z
- Santos, A., Resmini, E., Pascual, J. C., Crespo, I., & Webb, S. M. (2017). Psychiatric symptoms in patients with Cushing 's syndrome: Prevalence, diagnosis and management. *Drugs*, 77, 829–842. doi:10.1007/s40265-017-0735-z
- Saunders, T. S., Mondelli, V., & Cullen, A. E. (2019). Pituitary volume in individuals at elevated risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 213, 23–31. doi:10.1016/j.schres.2018.12.026
- Schatzberg, A. F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F. B., ... Murphy, G. M. (2014). HPA axis genetic variation, cortisol, and psychosis in major depression. *Molecular Psychiatry*, 19(2), 220–227. doi:10.1038/mp.2013.129
- Schenk, L., Bau, A.-M., Borde, T., Butler, J., Lampert, T., Neuhauser, H., ... Weilandt, C. (2006). Mindestindikatorensatz zur Erfassung des Migrationsstatus: Empfehlungen für die epidemiologische Praxis. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 49(9), 853–860. doi:10.1007/s00103-006-0018-4

- Schifani, C., Tseng, H.-H., Kenk, M., Tagore, A., Kiang, M., Wilson, A. A., ... Mizrahi, R. (2018). Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain*, *141*(7), 2213–2224. doi:10.1093/brain/awy133
- Schlier, B., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2016). Measuring fluctuations in paranoia: Validity and psychometric properties of brief state versions of the Paranoia Checklist. *Psychiatry Research*, *241*, 323–332. doi:10.1016/j.psychres.2016.05.002
- Schlotz, W., Yim, I. S., Zoccola, P. M., Jansen, L., & Schulz, P. (2011). The Perceived Stress Reactivity Scale: Measurement invariance, stability, and validity in three countries. *Psychological Assessment*, *23*(1), 80–94. doi:10.1037/a0021148
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., ... Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, *30*(3), 405–416. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.01.010
- Schulz, P., Schlotz, W., & Becker, P. (2004). *Trierer Inventar zum chronischen Stress: TICS*. Göttingen: Hogrefe.
- Selten, J.-P., van der Ven, E., Rutten, B. P. F., & Cantor-Graae, E. (2013). The social defeat hypothesis of schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(6), 1180–1186. doi:10.1093/schbul/sbt134
- Shah, J. L., & Malla, A. K. (2015). Much ado about much: Stress, dynamic biomarkers and HPA axis dysregulation along the trajectory to psychosis. *Schizophrenia Research*, *162*(1–3), 253–260. doi:10.1016/j.schres.2015.01.010
- Shah, J. L., Tandon, N., Montrose, D. M., Mermon, D., Eack, S. M., Miewald, J., & Keshavan, M. S. (2017). Clinical psychopathology in youth at familial high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, *13*(2), 297–303. doi:10.1111/eip.12480
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*, 22–33.

- Shirtcliff, E. A., Allison, A. L., Armstrong, J. M., Slattery, M. J., Kalin, N. H., & Essex, M. J. (2012). Longitudinal stability and developmental properties of salivary cortisol levels and circadian rhythms from childhood to adolescence. *Developmental Psychobiology*, *54*(5), 493–502. doi:10.1002/dev.20607
- Short, S. J., Stalder, T., Marceau, K. P., Entringer, S., Moog, N. K., Shirtcliff, E. A., ... Buss, C. (2016). Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology*, *71*, 12–18. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.05.007
- Silva, M., Loureiro, A., & Cardoso, G. (2016). Social determinants of mental health: A review of the evidence. *European Journal of Psychiatry*, *30*(4), 259–292.
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 – 2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*, *15*, 193. doi:10.1186/s12888-015-0578-7
- Sinclair, D., Purves-Tyson, T. D., Allen, K. M., & Weickert, C. S. (2014). Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*, *231*, 1581–1599. doi:10.1007/s00213-013-3415-z
- Söder, E., Clamor, A., Kempkensteffen, J., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2018). Stress levels in psychosis: Do body and mind diverge? *Biological Psychology*, *138*, 156–164. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.08.016
- Söder, E., Clamor, A., & Lincoln, T. M. (2019). Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *212*, 54–61. doi:10.1016/j.schres.2019.08.012
- Söder, E., Krkovic, K., & Lincoln, T. M. (2019). *The relevance of chronic stress for the acute stress reaction in people at elevated risk for psychosis*. Manuscript submitted for publication.
- Soliman, A., O'Driscoll, G. A., Pruessner, J., Holahan, A. L. V., Boileau, I., Gagnon, D., & Dagher, A. (2008). Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: A [11C] raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology*, *33*, 2033–2041. doi:10.1038/sj.npp.1301597

- Squires, E. C., McClure, H. H., Martinez, C. R., Eddy, J. M., Jiménez, R. A., Isiordia, L. E., & Snodgrass, J. J. (2012). Diurnal cortisol rhythms among Latino immigrants in Oregon, USA. *Journal of Physiological Anthropology*, *31*, 19. doi:10.1186/1880-6805-31-19
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., ... Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *77*, 261–274. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.12.017
- Stalder, T., Steudte, S., Miller, R., Skoluda, N., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2012). Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(5), 602–610. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.08.007
- Steen, N. E., Tesli, M., Kähler, A. K., Methlie, P., Hope, S., Barrett, E. A., ... Andreassen, O. A. (2010). SRD5A2 is associated with increased cortisol metabolism in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(8), 1500–1506. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.013
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., ... van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine*, *32*(2), 347–358. doi:10.1017/S0033291701005141
- Stewart, C., Rogers, F., Pilch, M., Stewart, I., Barnes-Holmes, Y., & Westermann, S. (2017). The effect of social exclusion on state paranoia and explicit and implicit self-esteem in a non-clinical sample. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *57*, 62–69. doi:10.1016/j.jbtep.2017.04.001
- Strauss, J. S. (1969). Hallucinations and delusions as points on continua function: Rating scale evidence. *Archives of General Psychiatry*, *21*(5), 581–586. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740230069010
- Subramaniam, A., LoPilato, A., & Walker, E. F. (2019). Psychotropic medication effects on cortisol: Implications for research and mechanisms of drug action. *Schizophrenia Research*, *213*, 6–14. doi:10.1016/j.schres.2019.06.023

- Takahashi, T., Higuchi, Y., Komori, Y., Nishiyama, S., Takayanagi, Y., Sasabayashi, D., ... Suzuki, M. (2018). Pituitary volume and socio-cognitive functions in individuals at risk of psychosis and patients with schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 1–9. doi:10.3389/fpsy.2018.00574
- Tank, A. W., & Wong, D. L. (2015). Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Comprehensive Physiology, 5*, 1–15. doi:10.1002/cphy.c140007
- Tanner Stapleton, L. R., Dunkel Schetter, C., Dooley, L. N., Guardino, C. M., Huynh, J., Paek, C., ... Community Child Health Network. (2016). The Community Child Health Network Life Stress Interview: A brief chronic stress measure for community health research. *Anxiety, Stress, & Coping, 29*(4), 352–366. doi:10.1080/10615806.2015.1058368
- Tessner, K. D., Mittal, V., & Walker, E. F. (2011). Longitudinal study of stressful life events and daily stressors among adolescents at high risk for psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin, 37*(2), 432–441. doi:10.1093/schbul/sbp087
- Thomas, N., Gurvich, C., Hudaib, A.-R., Gavrilidis, E., & Kulkarni, J. (2019). Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in Borderline Personality Disorder compared to non-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology, 102*, 149–157. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.009
- Thompson, K. N., Phillips, L. J., Komesaroff, P., Yuen, H. P., Wood, S. J., Pantelis, C., ... McGorry, P. D. (2007). Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research, 41*(7), 561–569. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.05.010
- Tomiyaama, A. J., Dallman, M. F., & Epel, E. S. (2011). Comfort food is comforting to those most stressed: Evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology, 36*(10), 1513–1519. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.04.005
- Travis, S. G., Coupland, N. J., Hegadoren, K., Silverstone, P. H., Huang, Y., Carter, R., ... Malykhin, N. V. (2016). Effects of cortisol on hippocampal subfields volumes and memory performance in healthy control subjects and patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 201*, 34–41. doi:10.1016/j.jad.2016.04.049

- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 865–871.
doi:10.1016/S0022-3999(02)00429-4
- Tucker-Drob, E. M., Grotzinger, A. D., Briley, D. A., Engelhardt, L. E., Mann, F. D., Patterson, M., ... Harden, K. P. (2017). Genetic influences on hormonal markers of chronic hypothalamic-pituitary-adrenal function in human hair. *Psychological Medicine*, *47*, 1389–1401. doi:10.1017/S0033291716003068
- Vaessen, T., Viechtbauer, W., van der Steen, Y., Gayer-Anderson, C., Kempton, M. J., Valmaggia, L., ... Myin-Germeys, I. (2019). Recovery from daily-life stressors in early and chronic psychosis. *Schizophrenia Research*, *213*, 32–39.
doi:10.1016/j.schres.2019.03.011
- Valmaggia, L. R., Day, F., & Rus-Calafell, M. (2016). Using virtual reality to investigate psychological processes and mechanisms associated with the onset and maintenance of psychosis: A systematic review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *51*(7), 921–936. doi:10.1007/s00127-016-1245-0
- van der Meer, L., van't Wout, M. M., & Aleman, A. (2009). Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *170*(2–3), 108–113.
doi:10.1016/j.psychres.2009.07.010
- van der Steen, Y., Gimpel-Drees, J., Lataster, T., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., Lardinois, M., ... Myin-Germeys, I. (2017). Clinical high risk for psychosis: The association between momentary stress, affective and psychotic symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*(1), 63–73. doi:10.1111/acps.12714
- van Erp, T. G. M., Saleh, P. A., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Salonen, O., ... Cannon, T. D. (2004). Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Archives of General Psychiatry*, *61*(4), 346–353. doi:10.1001/archpsyc.61.4.346
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, *39*, 179–195. doi:10.1017/S0033291708003814

- van Os, J., Rutten, B. P. F., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: Review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1066–1082. doi:10.1093/schbul/sbn117
- van Venrooij, J. A. E. M., Fluitman, S. B. A. H. A., Lijmer, J. G., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Westenberg, H. G. M., ... Gispen-de Wied, C. C. (2012). Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naive patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(2), 272–279. doi:10.1093/schbul/sbq062
- van Winkel, R., Stefanis, N. C., & Myin-Germeys, I. (2008). Psychosocial stress and psychosis: A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1095–1105. doi:10.1093/schbul/sbn101
- Veling, W., Pot-Kolder, R., Counotte, J., van Os, J., & van der Gaag, M. (2016). Environmental social stress, paranoia and psychosis liability: A virtual reality study. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(6), 1363–1371. doi:10.1093/schbul/sbw031
- Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N., Shetty, T., & Gangadhar, B. N. (2010). Effect of antipsychotic treatment on insulin-like growth factor-1 and cortisol in schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, *119*, 131–137. doi:10.1016/j.schres.2010.01.033
- Vinokur, A. D., & van Ryn, M. (1993). Social support and undermining in close relationships: Their independent effects on the mental health of unemployed persons. *Journal of Personality and Social Psychology*, *65*(2), 350–359. doi:10.1037//0022-3514.65.2.350
- Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychological Review*, *104*, 667–685. doi:10.1037/0033-295X.104.4.667
- Walker, E. F., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *4*, 189–216. doi:10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248
- Walter, A., Suenderhauf, C., Harrisberger, F., Lenz, C., Smieskova, R., Chung, Y., ... Vogel, T. (2016). Hippocampal volume in subjects at clinical high-risk for psychosis: A

- systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *71*, 680–690. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.10.007
- Walter, E. E., Fernandez, F., Snelling, M., & Barkus, E. (2018). Stress induced cortisol release and schizotypy. *Psychoneuroendocrinology*, *89*, 209–215. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.01.012
- Weintraub, M. J., Weisman de Mamani, A., Villano, W. J., Evans, T. C., Millman, Z. B., Hooley, J. M., & Timpano, K. R. (2019). Affective and physiological reactivity to emotional comments in individuals at elevated risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *206*, 428–435. doi:10.1016/j.schres.2018.10.006
- Wells, S., Tremblay, P. F., Flynn, A., Russell, E., Kennedy, J., Rehm, J., ... Graham, K. (2014). Associations of hair cortisol concentration with self-reported measures of stress and mental health-related factors in a pooled database of diverse community samples. *Stress*, *17*(4), 334–342. doi:10.3109/10253890.2014.930432
- WHO. (1995). *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry: Report of a WHO expert committee*. Geneva: Author.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Wolke, D., & Sapouna, M. (2008). Big men feeling small: Childhood bullying experience, muscle dysmorphia and other mental health problems in bodybuilders. *Psychology of Sport and Exercise*, *9*(5), 595–604. doi:10.1016/j.psychsport.2007.10.002
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., ... Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: The comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *39*(11–12), 964–971. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x
- Zahn, T. P. (1981). Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. Method and comparison with normal controls. *Archives of General Psychiatry*, *38*(3), 251–258. doi:10.1001/archpsyc.1981.01780280019001
- Zammit, S., Kounali, D., Cannon, M., David, A. S., Gunnell, D., Heron, J., ... Lewis, G.

- (2013). Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *American Journal of Psychiatry*, *170*(7), 742–750.
- Zhang, Q., Chen, Z., Chen, S., Xu, Y., & Deng, H. (2017). Intraindividual stability of cortisol and cortisone and the ratio of cortisol to cortisone in saliva, urine and hair. *Steroids*, *118*, 61–67. doi:10.1016/j.steroids.2016.12.008
- Zhang, Q., Chen, Z., Chen, S., Yu, T., Wang, J., Wang, W., & Deng, H. (2018). Correlations of hair level with salivary level in cortisol and cortisone. *Life Sciences*, *193*, 57–63. doi:10.1016/j.lfs.2017.11.037
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *86*(2), 103–126. doi:10.1037/0021-843X.86.2.103

9. Anhang

Anhang A: Studie I

Söder, E., Clamor, A., Kempkensteffen, J., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2018). Stress levels in psychosis: Do body and mind diverge? *Biological Psychology*, *138*, 156-164. doi: 10.1016/j.biopsycho.2018.08.016



Stress levels in psychosis: Do body and mind diverge?

Eveline Söder^{a,*}, Annika Clamor^a, Jürgen Kempkensteffen^a, Steffen Moritz^b, Tania M. Lincoln^a

^a Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, Universität Hamburg, Germany

^b Department of Psychiatry and Psychotherapy, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Germany



ARTICLE INFO

Keywords:

Psychosis
Stress level
Heart rate
Skin conductance level
Cortisol level

ABSTRACT

Discrepancies between subjective and physiological stress levels may help to explain why stress leads to psychosis. We examined self-reported and physiological stress levels (heart rate, skin conductance level, cortisol level) during two conditions (noise stressor, no stressor) in patients with psychotic disorders ($n = 35$), patients with depression ($n = 30$), and healthy controls ($n = 28$), expecting larger discrepancies between self-reported and physiological stress levels in patients with psychosis than in controls. Difference values were calculated from standardized stress levels. Compared to healthy controls, patients with psychosis showed larger discrepancies between self-reported stress and skin conductance levels and between self-reported stress and cortisol levels. The discrepancies were similar in both patient groups and in both conditions. Paranoid symptoms, emotion awareness and antipsychotic dose were associated with the discrepancies. Future research needs to clarify whether the discrepancies causally contribute to psychotic symptoms or reflect secondary processes.

1. Introduction

Psychotic disorders are complex mental disorders essentially characterized by the episodic occurrence of positive symptoms such as paranoid delusions, hallucinations, and disorganized speech or thought (American Psychiatric Association, 2013). Various types of stressors have been shown to play a pivotal role in triggering and maintaining these positive symptoms (e.g., Beards et al., 2013; Gibson, Alloy, & Ellman, 2016). It is therefore fundamental to understand the stress responses in individuals with psychotic disorders. Stress levels can be assessed via self-report (e.g. using visual analogue scales of perceived stress or emotional states), and via indicators of the autonomic nervous system (ANS) and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity. However, despite the multifaceted system, most studies focus on the self-report or cortisol levels only. Thus, knowledge about the extent of correspondence between self-reported stress levels and physiological stress indicators in this group of patients is sparse (Kimhy et al., 2010; Phillips, Francey, Edwards, & McMurray, 2007). This is surprising as a better understanding of the correspondence between these indicators is likely to contribute to a better understanding of the mechanisms by which stress provokes psychotic symptoms.

Self-reported stress levels have been found to be elevated in participants with psychotic disorders compared to healthy controls, both in laboratory studies using experimental stress induction (e.g., noise stressors or social evaluative stressors; Lincoln, Köther, Hartmann,

Kempkensteffen, & Moritz, 2015; van Venrooij et al., 2012) and in experience sampling studies that assess affective responses to daily hassles (e.g., Myin-Germeys & van Os, 2007; Tessner, Mittal, & Walker, 2011). When it comes to the physiological stress responses, the evidence for a hyper-reaction is less clear. On the one hand, the ANS indicator HR tends to be elevated during experimental stressors in patients with psychosis (e.g., noise stressors or social stressors, such as public speaking; Albus, Ackenheil, Engel, & Müller, 1982; Jansen et al., 1998; Jansen, Gispen-de Wied, & Kahn, 2000; van Venrooij et al., 2012). Of note, however, several studies found no significant difference to healthy samples (Castro et al., 2008; Lincoln et al., 2015; Zahn, 1981). On the other hand, SCL as a sympathetic ANS indicator was found to be lower in patients with psychotic disorders compared to healthy controls during a mental arithmetic task (Zahn, 1981). Again, though, several studies found no significant difference between patients and controls, neither in a similar task (Albus et al., 1982) nor during a noise stressor (Albus et al., 1982; Lincoln et al., 2015). In terms of the HPA axis response, most studies report an attenuated cortisol level during exposure to acute stressors (e.g., various social stressors or a noise stressor) for patients with psychotic disorders compared to healthy controls (Albus et al., 1982; Breier, Wolkowitz, Doran, Bellar, & Pickar, 1988; Jansen et al., 1998, 2000; van Venrooij et al., 2012), again with some exceptions (Brenner et al., 2009; Brenner, St-Hilaire, Liu, Laplante, & King, 2011). To summarize, the findings suggest a higher subjective stress level under acute experimentally induced stress, but this does not seem

* Corresponding author at: Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, Universität Hamburg, Von-Melle-Park 5, 20146, Hamburg, Germany.
E-mail address: eveline.soeder@studium.uni-hamburg.de (E. Söder).

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.016>

Received 17 November 2017; Received in revised form 16 August 2018; Accepted 17 August 2018

Available online 22 August 2018

0301-0511/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

to be clearly reflected in the physiological stress levels as would be expected based on the assumption of a systematic organization between subjective emotional and physiological stress response systems (e.g., Ekman, 1992; Lazarus, 1991).

A direct investigation of these potential discrepancies is necessary to further pursue this mind-body paradox. Until now, very few studies report on associations between different stress indicators in psychotic disorders (Collip et al., 2011; Kimhy et al., 2010; van Venrooij et al., 2012) and none of them have directly compared the association of self-reported and physiological stress indicators between patients and controls. Hence, we still lack studies that tell us whether self-reported and physiological stress levels during a standardized stressor diverge more strongly in patients with psychosis compared to healthy controls.

Presumed that subjective and physiological stress levels diverge in patients with psychotic disorders, the next question that arises is whether the discrepancies are specific to psychotic disorders or may also be expected in patients with other mental health problems, such as depression (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999). Depression and psychosis share several vulnerabilities (such as psychosocial risk factors, e.g., Matheson, Shepherd, Pinchbeck, Laurens, & Carr, 2013), and similar to psychosis, depression is characterized by heightened self-reported stress responses (Myin-Germeys & van Os, 2007; Myin-Germeys et al., 2003; Young, Lopez, Murphy-Weinberg, Watson, & Akil, 2000). However, the pattern of symptoms that arise in response to stressors markedly differs between these disorders, which indicates dissimilarities of stress processing. While some findings point to attenuated physiological stress levels in psychosis, the physiological stress levels do not seem to be attenuated in depression (ANS: e.g., Gotthardt et al., 1995; Guinjoan, Bemabo, & Cardinali, 1995; HPA axis: for meta-analyses see Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005; Ciufolini, Dazzan, Kempton, Pariante, & Mondelli, 2014). Thus, discrepancies between subjective and physiological stress indicators might be specific to psychosis and could reflect differences in stress processing between psychosis and depression.

Another question that arises in the context of the suggested discrepancies refers to their association with processes relevant to symptom formation. It is intuitive to assume that the discrepancies might be associated with difficulties to identify emotional states as related deficits (i.e., alexithymia) are typically found in patients with psychosis (Kimhy et al., 2010; Kubota et al., 2012; van der Meer, van't Wout, & Aleman, 2009). A divergence of subjective and physiological stress levels may make it more difficult to understand and thus adaptively regulate emotions, which has been associated with increased paranoia (Krkovic, Krink, & Lincoln, 2018; Lincoln, Sundag, Schlier & Karow, 2018). Speculatively, the confusion caused by the divergence may come close to what has been termed "subjectively anomalous internal states" in the form of "odd internal sensations and perceptions", which are postulated to provoke fearful explanations and thus be involved in the formation of paranoid symptoms (Freeman, 2016, p. 687). However, the discrepancies might also be explicable by secondary processes that come into effect in the course of the disorder rather than before its onset. In this context, medication intake could be a relevant factor: Prominent side effects of antipsychotic medication are tension and inner restlessness (see e.g., Kane et al., 2009) and may contribute to patients' higher subjective stress experience. At the same time, antipsychotics tend to be associated with reduced cortisol levels (e.g., Cohrs et al., 2006; Venkatasubramanian, Chittiprol, Neelakantachar, Shetty, & Gangadhar, 2010), but not with reduced ANS activity (with some studies even indicating increased activity, for an overview see Leung, Barr, Procyshyn, Honer, & Pang, 2012). Thus, antipsychotic medication might contribute to the development of the discrepancies, at least in the case of subjective stress and cortisol levels.

The present study thus investigated the discrepancies between subjective (self-report) and physiological (HR, SCL, and cortisol level) stress indicators during exposure to a stressor in patients with psychotic disorders. Based on the existing literature, we expected patients with

psychosis to show larger discrepancies between self-reported and physiological stress levels, namely higher self-reported than physiological values relative to healthy controls (hypothesis 1). Additionally, we explored the diagnostic specificity of the expected discrepancies by comparing them to those found in individuals with depression (hypothesis 2) and the situational specificity by comparing them to those in a situation without exposure to a stressor (hypothesis 3). Finally, we tested the following associations (hypothesis 4): We expected the discrepancies to be negatively related to (a) emotion awareness and positively related to (b) paranoid symptoms in all participants. Furthermore, we tested for a possible positive association of the discrepancies with (c) antipsychotic dose in patients with psychosis.

2. Methods

2.1. Study design

The data was collected in the context of a large randomized repeated-measures trial, conducted in Hamburg and Marburg (Germany). For this study, ethics approval was obtained from the Ethical Committee of the German Psychological Society. For a comprehensive description of the methods see Lincoln et al. (2015). The participants took part in three sessions, three to four days apart. We assessed the participants' emotion awareness and lifetime symptoms of paranoia prior to the first experimental session (baseline assessment). In randomized order, the participants were assigned to a noise stressor condition, a social stressor condition, and a condition without a stress manipulation. In the noise stressor condition, the participants were exposed to a 75 dB building site noise (www.grsites.com) via headphones throughout the whole session which lasted for about 90 min. The noise stressor condition was selected for the purpose of this study because it elicited a solid self-reported stress response compared to the condition without a stress manipulation in the total sample (manipulation check), which was not the case for the social stressor (Lincoln et al., 2015). Furthermore, the condition without a stress manipulation (no stress condition) was used to test hypothesis 3.

During the sessions, five phases (4 x 16 min, 1 x 10 min) were used to extract the continuously measured HR and SCL. Between these phases and at the end of each condition, measures of self-reported stress and salivary cortisol levels were taken, also resulting in five measurements over time. Additionally, state symptoms of paranoia were assessed once at the end of each condition. Throughout all experimental conditions, participants completed several (neuro-) cognitive tasks (see Moritz, Köther, Hartmann, & Lincoln, 2015). The sessions took place between 2 pm and 8 pm, and all participants were requested to refrain from drinking alcohol (for 12 h), from smoking, eating, and drinking tea or coffee (at least 30 min) prior to each session.

2.2. Sample characteristics

We analyzed the data of participants with psychotic disorders (PSY), participants with depression (DEP), and healthy controls (HC). Recruitment took place in inpatient and outpatient treatment institutions (PSY, DEP), via leaflets, and notifications in a local newspaper as well as on the Internet. All participants were required to provide informed consent. They had to be at least 18 years old, be able to communicate in German and have no major neurological disorders. Specific inclusion criteria (i.e., diagnostic criteria) were verified with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan et al., 1998) for DSM-IV and ICD-10 at the baseline assessment. Two PSY cancelled their participation after the baseline assessment, the remaining ($n = 35$) were all diagnosed with a psychotic disorder, in 30 cases the diagnosis was schizophrenia, in 5 cases schizoaffective disorder. Twenty-three PSY were acutely psychotic, and most were taking atypical ($n = 26$) and/or typical ($n = 10$) antipsychotics, the mean chlorpromazine equivalent following Benkert and Hippus (2006), was

$M = 882.67$ mg, $SD = 1111.65$. The DEP ($n = 30$) fulfilled criteria for a present or past affective disorder, specifically reoccurring depressive disorders ($n = 16$), acute ($n = 6$) or past major depression ($n = 4$), acute or past minor depression ($n = 3$), and current depressive episode in the context of a bipolar disorder ($n = 1$). About half of the DEP ($n = 16$) were taking antidepressants, five were taking atypical anti-psychotics. The HC comprised of 28 participants who did not fulfil criteria for any present Axis-I disorder (except for substance misuse or specific phobias), and had not received any treatment for mental disorders in the past.

2.3. Measures

2.3.1. Symptoms

We measured negative and positive symptoms of psychosis as well as depression at baseline with the respective frequency subscales of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE; Stefanis et al., 2002). The CAPE is a 42-item self-report measure with adequate validity and reliability (Konings, Bak, Hanssen, Van Os, & Krabbendam, 2006). Answers refer to lifetime frequency of positive, negative and depressive symptoms and range between *never* and *almost always* (4-point Likert scales).

Paranoia was assessed in two ways: (1) at baseline by the 5-item CAPE paranoia factor (Schlier, Jaya, Moritz, & Lincoln, 2015), (2) during the experimental conditions by a state-adapted version of the 18-item Paranoia Checklist (Freeman et al., 2005) that assessed beliefs relating to persecution and reference on a 5-point Likert scale between *not at all* and *very strongly*. The German state-adapted version possesses good convergent validity and good internal consistency (Schlier, Moritz, & Lincoln, 2016).

2.3.2. Assessment of self-reported stress

By means of visual analogue scales ranging from 0 to 10 cm, the participants rated their perception of the momentary situation (four questions, e.g., “The situation stresses me”; Gaab et al., 2003). Additionally, they indicated their current emotions on 11-point Likert scales (four questions, e.g., “afraid, fearful, terrified, anxious”; Stemmler, Heldmann, Pauls, & Scherer, 2001). As splitting the items into separate subscales for stress experience and emotions resulted in lower internal consistency than a composite score at all measurement time points we combined all items to a global measure of self-reported stress (for similar proceedings see for example Izawa et al., 2008; Krkovic, Moritz, & Lincoln, 2017). To do so, we summed and averaged the answers to all eight questions at each time-point for every individual. Cronbach's alpha ranged from $\alpha = 0.71$ to $\alpha = 0.79$ at the different assessment time-points, indicating acceptable consistency of the scale.

2.3.3. Assessment of physiological stress

HR and SCL were assessed using a ProComp 2™ Biograph Infinity™ system by Thought Technology Ltd. (Montréal-Ouest, Canada). Blood volume pulse was measured at the thumb of the non-dominant hand via photoplethysmography. At the same hand, participants were connected to Ag/AgCl electrodes at the medial phalanx of the index and the middle finger for SCL measurement. All participants underwent a test phase and a subsequent ten-minute relaxation period before the stressor started. Perturbation of the signal due to hand movements was demonstrated on a computer screen during the test phase. Subsequently, the subjects were requested to move their hand as little as possible throughout the five assessment phases. All relevant movements during the trial were conducted with the dominant, thus other, hand. After data compilation, two experts examined the data in order to identify outliers and unreliable data to be excluded from the analyses. For HR and SCL, common exclusion criteria were missing/insufficient data (SCL: $n = 6$; HR: $n = 2$), medication with an unknown active ingredient ($n = 1$), and smoking within 30 min prior to the session ($n = 3$). For the

Table 1

Participants per group after application of exclusion criteria for the three physiological measures and self-reported stress.

Variable	Psychosis	Depression	Healthy controls	Total sample
Self-reported stress	35	30	28	93
HR	23	24	25	72
SCL	28	30	25	83
Cortisol level	27	29	26	82

Note. HR = heart rate, SCL = skin conductance level.

HR analysis, we additionally excluded cases with cardiac dysfunction ($n = 1$) and participants taking medication with impact on cardiac functions (e.g., beta-blockers; $n = 14$). This resulted in a sample of $n = 72$ for the HR analyses and $n = 83$ for the SCL analysis (see Table 1).

For the assessment of salivary cortisol levels, we used a Salivette® salivary collection device (Sarstedt, Nuembrecht, Germany) and radioimmunoassays for quantification (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Inter-assay and intra-assay coefficients of variation were below 8%; detection limits were 0.1 ng/ml. Specific exclusion criteria for cortisol data were missing data in at least one condition ($n = 1$), steroid or unknown medications (oral/intravenous; $n = 5$), and smoking ($n = 3$) or eating/drinking ($n = 2$) within 30 min prior to the session. This resulted in a sample of $n = 82$ for the cortisol analyses (see Table 1).

2.3.4. Assessment of emotion awareness

We used the Emotion Specific Emotion Regulation Skills Questionnaire (ERSQ-ES; Ebert, Christ, & Berking, 2013), which assesses emotion awareness as one of eight emotion regulation skills. The skills are evaluated separately for stress, arousal, anxiety, anger, sadness, and shame, referring to the participant's emotional states during the last week. The answers are based on Likert-type scales ranging from 0 (*not at all*) to 5 (*almost always*) and can be summed to an overall score for the specific skills across all emotional states. Ebert et al. (2013) report acceptable internal consistency of $\alpha = 0.77$ in a nonclinical sample and $\alpha = 0.82$ in a clinical sample¹ for the subscale emotion awareness.

2.4. Statistical analyses

We used IBM SPSS (version 23; IBM Corp., Armonk, NY) for all data analyses. The direct comparison of the self-reported and the physiological stress indicators can be realized via different methodological approaches: Correlations are independent of measurement units and show how well a change in one stress indicator corresponds to a change in another indicator. However, a recent review of Campbell and Ehlert (2012) reports an absence of significant correlations between self-reported and physiological stress indicators in healthy populations in the majority of the studies included, which renders a comparison of correlations problematic. An alternative method is the use of z-standardized difference values. Z-standardization with external reference populations (the HC group in our study) is commonly used if a group's deviation from this specific external reference norm is the matter of interest (e.g., Burgkart et al., 2003; WHO, 1995). Drawing on this method, we z-transformed all individual values at each time point by subtracting the HC group mean and dividing the result by the HC standard deviation (see Fig. 1, part A). Thus, a positive z-value indicates that a participant scores higher than the average HC group member. We then calculated difference values between the z-transformed self-reported stress level and the corresponding physiological stress level (e.g.,

¹ Psychiatric inpatients; most frequent diagnoses were depression (58.6%), adjustment disorder (21.8%), and anxiety disorders (6%).

A Time-point specific z-standardization

example for time-point 2:

$$Z_{HR2} = \frac{HR2(i) - HR2(\text{HC mean})}{HR2(\text{HC standard deviation})}$$

B Time-point specific individual difference values

Stressor						
HR	BL	1	2	3	4	5
Self-report	BL					

example for time-point 2:

$$Z_{\text{self-report}2} - Z_{HR2}$$

C Individual difference values averaged across time-points

example:

$$Z_{\text{self-report}} - Z_{HR} = \frac{\sum_{j=1}^5 Z_{\text{self-report}j} - Z_{HRj}}{5}$$

D Absolute difference values

example:

$$|Z_{\text{self-report}} - Z_{HR}|$$

Fig. 1. Calculation of the difference values between self-reported and physiological stress indicators, subdivided in three successive steps A, B, and C; D is used for additional analyses. HR = heart rate; BL = baseline; i = any of the study participants; HC = healthy controls; self-report = self-reported stress.

$Z_{\text{self-report}} - Z_{HR}$) for each participant at every assessment time point (see Fig. 1, part B). Only cortisol level values were matched to the self-reported stress value of the previous assessment time as the elevation of cortisol levels occurs with a time lag of several minutes after the onset of a stressor (peak elevation around 20 to 40 min after onset; Dickerson & Kemeny, 2004), resulting for example in $Z_{\text{self-report}2} - Z_{\text{cortisol}3}$. Since the z-transformed values for self-reports and all physiological values have a mean of zero in the HC, the difference values in the HC are also zero on average.

Cronbach's alpha between time points ranged from $\alpha = 0.92$ to $\alpha = 0.96$ for the difference values, which indicates an excellent internal consistency. Therefore, we averaged the difference values across all assessment times (see Fig. 1, part C). Again these final difference values are zero on average in the HC. A positive or negative difference value indicates that a participant has a more pronounced discrepancy between the physiological and self-reported stress level than the average HC group member (healthy norm). If the difference value is negative this means that the physiological stress level is relatively elevated, if the difference score is positive the self-reported stress level is elevated.

All variables were tested graphically for normal distribution as well as by means of the Kolmogorov-Smirnov test, and we used the Levene's test to check for homogeneity of variances. Due to the standardization procedures, assumptions of normal distribution and homogeneity of variances were violated for most of the analyses. Hence, we conducted all analyses with non-parametric tests. We used the Kruskal-Wallis test to test for group differences in the noise stressor condition (hypothesis 1 and 2). Differences between the noise stressor condition and the no stressor condition were investigated by means of the Wilcoxon signed-rank test separately in both patient groups (hypothesis 3). Spearman's rho was employed to assess the associations of the difference values and the following variables: (a) emotion awareness and (b) paranoid symptoms (lifetime paranoia and state paranoia controlled for lifetime

paranoia), (c) medication dosage. Calculations for emotion awareness and paranoid symptoms were made in the total sample, whereas data for antipsychotic medication was only available in PSY (hypothesis 4). The significance level was set at $p = 0.05$. For the Kruskal-Wallis tests, post-hoc pairwise comparisons between groups were Bonferroni-corrected. For all comparisons, we calculated effect sizes (r ; small: $r = 0.10$; medium: $r = 0.30$, large: $r = 0.50$; Cohen, 1992). Since we excluded different participants for the analyses of HR, SCL, and cortisol levels (see Table 1), we conducted separate analyses for each of the three difference values.

3. Results

3.1. Descriptive statistics

The statistics for the three subgroups PSY, DEP, and HC indicated no differences regarding gender, age, and educational status (see Table 2). Bonferroni-corrected post-hoc tests of the CAPE (Stefanis et al., 2002) revealed that PSY had significantly higher values on the CAPE positive symptoms subscale than DEP and HC ($p < 0.001$). Furthermore, both PSY and DEP scored higher than HC on the CAPE negative symptoms subscale (PSY: $p < 0.01$, DEP: $p = 0.01$), and the depression subscale (PSY, DEP: $p < 0.001$).

3.2. Discrepancies between self-reported stress and physiological indicators in the noise stressor condition (hypotheses 1 and 2)

3.2.1. Self-reported stress versus HR

There was a significant group effect for the difference value between self-reported stress and HR ($Z_{\text{self-report}} - Z_{HR}$), $H(2) = 10.11$, $p = 0.01$. Pairwise comparisons with adjusted p -values revealed no significant difference between PSY and HC ($z = 1.98$, $p = 0.14$, $r = 0.29$) or PSY

Table 2
Descriptive statistics for the three subgroups.

	Psychosis	Depression	Healthy Controls	Group differences
Age	40.49 (12.47)	41.70 (11.14)	35.86 (14.74)	$F(2,90) = 1.68, p = 0.19$
Gender (% women)	40	47	39	$\chi^2(2) = 0.41, p = 0.81$
Education (% high/middle/low)	44/35/21	50/37/13	61/25/14	$\chi^2(4) = 1.28, p = .26$
CAPE positive subscale	1.86 (0.49)	1.30 (0.34)	1.25 (0.12)	$F(2,90) = 28.62, p < .001$
CAPE negative subscale	2.23 (0.58)	2.16 (0.40)	1.78 (0.40)	$F(2,90) = 7.93, p < .01$
CAPE depression subscale	2.35 (0.62)	2.33 (0.42)	1.66 (0.28)	$F(2,90) = 20.04, p < .001$

Note. Values are given as M (SD) or percentage; CAPE = Community Assessment of Psychic Experiences.

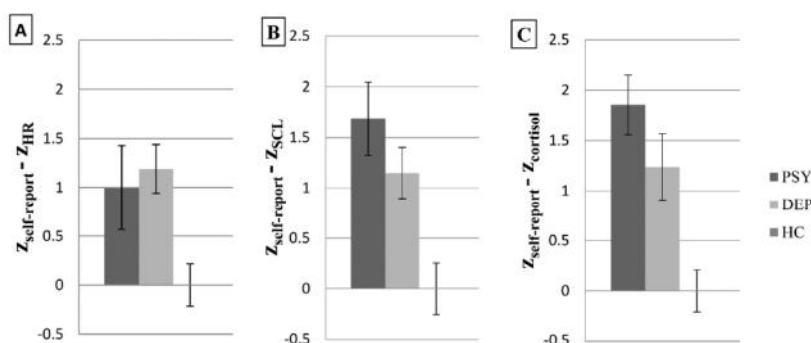


Fig. 2. Group means and standard errors of the difference values between self-reported stress ($Z_{\text{self-report}}$) and the three physiological stress indicators (Z_{HR} , Z_{SCL} , Z_{cortisol}) in the noise stressor condition. PSY = patients with psychotic disorders; DEP = patients with depression; HC = healthy controls.

and DEP ($z = -1.03, p = 0.91, r = -0.15$). However, DEP showed significantly higher difference values than HC ($z = 3.13, p = 0.01, r = 0.45$; see part A of Fig. 2, where positive difference values indicate a higher self-reported stress level compared to HR).

3.2.2. Self-reported stress versus SCL

There was also a significant group effect for the difference value between self-reported stress and SCL ($Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$), $H(2) = 16.51, p < 0.001$. Pairwise comparisons revealed higher difference values in PSY compared to HC ($z = 3.88, p < 0.001, r = 0.54$), and in DEP compared to HC ($z = 3.06, p = 0.01, r = 0.41$). There was no difference between PSY and DEP ($z = 0.97, p \approx 1.00, r = 0.13$; see part B of Fig. 2).

3.2.3. Self-reported stress versus cortisol level

There was also a significant group effect for the difference value between self-reported stress and cortisol level ($Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$), $H(2) = 18.61, p < 0.001$. PSY had significantly higher difference values compared to HC ($z = 4.22, p < 0.001, r = 0.59$), and DEP compared to HC ($z = 2.90, p = 0.01, r = 0.39$). Again, there were no differences between PSY and DEP ($z = 1.46, p = 0.43, r = 0.21$; see part C of Fig. 2).

3.3. Comparison of the discrepancies between conditions (hypothesis 3)

As can be seen in Table 3, there was no significant effect of condition on the difference values in either of the patient samples, indicating that discrepancies occurred independent of the stressor. Positive standardized test statistics (z) and effect sizes (r) indicated that the difference values tended to be higher in the noise stressor condition.

3.4. Associations of the discrepancies with emotion awareness, paranoia, and antipsychotic dose in the noise stressor condition (hypothesis 4)

Emotion awareness showed a significant negative correlation with all three difference values in the total sample. Furthermore, both

Table 3

Comparison of the difference values between the noise stressor condition and the no stressor condition in patients with psychosis and patients with depression.

Noise stressor condition vs. no stressor condition	Psychosis			Depression		
	z	p	r	z	p	r
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	1.58	0.11	0.24	0.69	0.49	0.10
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	0.55	0.58	0.08	1.27	0.21	0.16
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$	0.83	0.41	0.12	0.25	0.80	0.03

Note. Positive standardized test statistics (z) and effect sizes (r) indicate that the difference values tend to be higher in the noise stressor condition. HR = heart rate; SCL = skin conductance level.

lifetime and state paranoia were positively and significantly correlated with all three difference values. In PSY, antipsychotic dose (chlorpromazine equivalents) was positively and significantly correlated with higher self-reported stress levels relative to the cortisol levels ($Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$) but not with the two other difference values (see Table 4).

3.5. Additional analyses

3.5.1. Analysis of absolute difference values

When comparing group means in the main analyses, equivalent positive and negative discrepancies would average out to zero and in this case falsely lead to the conclusion of congruence between self-reported and physiological values. Hence, we tested again for group effects using absolute values of the final difference values in the noise stressor condition as dependent variables. Absolute difference values indicate the mere magnitude of the discrepancies, irrespective of their direction (see Fig. 1, part D).

There were no significant group effect for the absolute difference value concerning self-reported stress and HR ($|Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}|$), $H(2) = 2.12, p = 0.35$. However, there was a significant group effect for the absolute difference value concerning self-reported stress and SCL ($|Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}|$), $H(2) = 9.90, p = 0.01$. Pairwise comparisons

Table 4

Association of the three difference values with emotion awareness, paranoid symptoms and antipsychotic dose (chlorpromazine equivalents).

Difference value	Emotion awareness	Paranoid symptoms		Chlorpromazine equivalents
	ρ (p)	Lifetime paranoia ρ (p)	State paranoia ρ (p)	ρ (p)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	-0.33 (0.01)	0.32 (0.01)	0.30 (0.01)	-0.17 (0.50)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	-0.44 (< 0.001)	0.37 (< 0.01)	0.30 (0.01)	0.14 (0.53)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$	-0.25 (0.02)	0.42 (< 0.001)	0.33 (< 0.01)	0.42 (0.04)

Note. The correlations for emotion awareness and paranoid symptoms are conducted in the total sample (results of subgroup analyses can be found in the supplement, Tables S1 and S2), correlations for chlorpromazine equivalents are only available for patients with psychosis; state paranoia is controlled for lifetime paranoia. HR = heart rate; SCL = skin conductance level.

showed larger difference values in PSY compared to HC ($z = 3.04$, $p = 0.01$, $r = 0.43$), but not in DEP compared to HC ($z = 2.29$, $p = 0.07$, $r = 0.31$) or in PSY compared to DEP ($z = 0.86$, $p = 1.00$, $r = 0.12$). Finally, there was a significant group effect for the absolute difference value concerning self-reported stress and cortisol levels ($|Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}|$), $H(2) = 19.59$, $p < 0.001$. Difference values were significantly larger in PSY compared to HC ($z = 4.39$, $p < 0.001$, $r = 0.61$) and in DEP compared to HC ($z = 2.72$, $p = 0.02$, $r = 0.37$) but no difference occurred between PSY and DEP ($z = 1.82$, $p = 0.21$, $r = 0.24$).

3.5.2. Effect of measurement time-point on difference values

Comparisons of the difference values throughout the noise stressor exposure showed no changes over time in PSY. In DEP, there was a significant increase in $Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$ over time (see Supplementary material, Table S3).

3.5.3. Difference values in additional study groups

The original study comprised two additional subgroups, both exhibiting a heightened vulnerability to psychosis (first-degree relatives of patients with psychosis; persons with attenuated positive symptoms). In both groups the difference values did not significantly deviate from those of the HC (see Supplementary material, Table S4).

4. Discussion

The present study addressed a gap in stress-related psychosis research by examining discrepancies between subjective and physiological stress indicators. As expected, larger discrepancies were found between self-reported stress and SCL as well as between self-reported stress and cortisol levels in patients with psychosis compared to healthy controls, indicating relatively higher subjective than physiological stress levels. For self-reported stress and HR there was only a non-significant tendency for a relatively higher subjective than physiological stress level. The two psychosis risk samples showed non-significant tendencies for similar discrepancies. In patients with depression, the discrepancies resembled those in psychosis but were significant for all three difference values. Finally, we found that the discrepancies occurred likewise under the noise stressor and the no stressor condition.

Our study thus confirms the notion that discrepancies between subjective and physiological parameters exist in people with psychosis relative to healthy controls. Moreover, the supplementary analysis in the two psychosis risk samples tentatively points to a dose-response relationship between the extent of discrepancies and psychotic vulnerability. However, the discrepancies were not found likewise for all of the stress parameters in psychosis: Given that previous research on HR under stress in psychosis has been inconsistent with a tendency to find no difference to healthy controls (e.g., Castro et al., 2008), the absence of significant discrepancies for HR is, perhaps, not surprising. In contrast, several studies point towards attenuated SCL and cortisol in patients with psychosis relative to controls (e.g., Jansen et al., 2000; van

Venrooij et al., 2012; Zahn, 1981), which is compatible with our findings of relatively lower SCL and cortisol levels compared to the self-reported stress level. A possible explanation for the dissimilar results of the two ANS indicators (HR and SCL) could be the fact that SCL is exclusively indicative of the sympathetic nervous system while the heart rate is influenced both by the sympathetic and the parasympathetic nervous system, which do not always complement one another (Berntson, Cacioppo, & Quigley, 1991).

We further explored the situational specificity of the discrepancies, finding them to be similar during the noise stressor and the no stressor condition. Although this appears to indicate that discrepancies occur independent of exposure to acute stressors, it needs noting that the design was not ideal to test this assumption. For one, the participants had to solve demanding tasks in both conditions (see Lincoln et al., 2015), therefore even the no stressor condition may have elicited some stress and is not comparable to complete relaxation. Also, the noise stressor was a fairly weak stressor, that – although it evoked a clear and stable response on self-reported stress – was not successful in inducing a significant stress response on the physiological indicators (see Lincoln et al., 2015). Thus, contrasting responses to a well-established social evaluative stressor known to elicit heart rate, skin conductance and cortisol responses in healthy participants, such as the Trier Social Stress Test (Allen, Kennedy, Cryan, Dinan, & Clarke, 2014; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) with a relaxation phase would be more ideal to test whether discrepancies occur during stress and relaxation likewise.

We also explored the diagnostic specificity of the discrepancies, finding them to be similar in psychosis and depression. It needs noting that around half of the patients with depression were taking antidepressant medication. This might have affected the stress parameters as different types of antidepressants seem to alter cortisol levels depending on the specific substance (e.g., Manthey et al., 2011; Scharnholtz et al., 2010). Similarly, HR may be altered differentially by antidepressants (Licht, De Geus, Van Dyck, & Penninx, 2010). While the number of participants taking antidepressants was too small to analyze associations between medication and discrepancies, it is interesting to note the positive association of antipsychotic dose (chlorpromazine equivalents) with the discrepancy between self-reported stress and cortisol levels in the sample with psychotic disorders. This association was expected as previous research has also found antipsychotic medication to be associated with a reduction in cortisol levels (e.g., Cohrs et al., 2006; Zhang, Zhou, Cao, Wu, & Shen, 2005) but no reduction in ANS activity (Leung et al., 2012). Thus, one could argue that discrepancies may be explicable by medication and that this may also explain the similar pattern of findings in patients with depression and psychosis. However, the studies cited in the introduction indicate that medication is unlikely to be the sole explanation for reduced cortisol levels in patients with psychosis, as attenuated cortisol responses to experimental stressors have also been found in patient groups without antipsychotic treatment (van Venrooij et al., 2012) and unaltered cortisol responses have also been found in medicated patient groups (Brenner et al., 2009, 2011). Taken together, although antipsychotic

medication seems to be associated with a discrepancy between subjective stress and cortisol levels the reasons for this finding and its causal direction require further research that would also benefit from a differentiation of medication types (see Cohrs et al., 2006).

We also tested whether emotion awareness was related to the discrepancies and found lower emotion awareness to be associated with higher self-reported than physiological stress levels across all subgroups. This is plausible as deficits in emotion awareness occur not only in psychosis (e.g., Kimhy et al., 2012) but also in depression (Marchesi, Bertoni, Cantoni, & Maggini, 2008; Ogrodniczuk, Piper, & Joyce, 2004). Two contradicting assumptions have been suggested in regard to the relation between subjective and physiological arousal in persons with difficulties to identify and express emotions (i.e., with alexithymia): The assumption of *hypoarousal* states that in case of similar subjective emotional arousal, physiological arousal tends to be lower in people with alexithymia, (e.g., Neumann, Sollers, Thayer, & Waldstein, 2004) whereas the assumption of *hyperarousal* assumes that physiological arousal is higher in people with high alexithymia (e.g., Stone & Nielson, 2001). Our results appear to support the assumption of physiological hypoarousal relative to the subjective stress level in persons with lower emotion awareness. Moreover, visual inspection of the correlational analysis within each subgroup (see Table S1) points to higher correlations in the participants with psychosis than in those with depression. Whether this can be interpreted as indicative of a disorder-specific mechanism is a matter for future research.

Finally, we analyzed whether the discrepancies were related to symptoms of paranoia and found that all discrepancies were associated with lifetime and state paranoia in the total sample. Inspection of the eye revealed associations to be particularly pronounced in the participants with psychosis (see Table S2). However, the causal assumptions and detailed mechanisms implied by the cognitive model of delusions (Freeman, 2016), namely that subjectively anomalous internal states might trigger paranoid explanations via a search for meaning require further investigation.

4.1. Methodological considerations and limitations

Due to our method of z-standardizing the stress parameters, the results of this study are based on the assumption that the interrelations of the psychophysiological stress levels in HC are normal and all discrepancies between self-reported stress and physiological measures mirror only deviations from the healthy norm. A disadvantage of this approach is that our norm is based on a rather small sample of the 28 participants in our study. Furthermore, the use of z-transformed values no longer allows to draw conclusions about the original stress indicator values (for raw stress level values see Lincoln et al., 2015).

Another limitation arises from the final sample size, which was too small to control for possible effects of medication and comorbidities. The subgroup analyses (see Tables S1 and S2) are based on very small sample sizes. Hence, they should be treated with caution and require replications in larger samples. The total sample size of $N = 93$ was sufficient to detect medium to large effects but some cases had to be excluded from the analyses, which reduced the power. This was particularly relevant to the HR data analyses. Possibly, the smaller effect for HR in patients with psychosis would have gained significance given larger samples for these comparisons. This suggestion is also supported by the fact that the difference values between self-reported stress and HR had a comparatively large standard error of the mean in the sample of patients with psychosis (see Fig. 2). In addition to reducing the power of the analyses, the exclusion of several cases also led to slightly varying samples in the different analyses, which limits the comparability of the findings. Furthermore, we did not control for comorbidities in the patient groups although these might have influenced the results, or for several factors that might potentially have biased the physiological stress indicators (e.g., level of regular physical activity; Rimmele et al., 2009). Finally, the original study comprised a third condition (social

stressor condition) that did not pass the manipulation check and was therefore not used for the analyses. The order of conditions was randomized, but the experience in the social stressor condition may have influenced the participants throughout the other two conditions for those participants randomized to this condition first. In light of these limitations, the interpretation of the results should be treated with caution and optimized replication is required.

4.2. Conclusion and outlook

Nevertheless, the results tentatively suggest that mind and body indeed appear to diverge more strongly in patients with psychosis and depression than in healthy controls. This underlines the importance of including both self-report and physiological indicators of stress in future stress research and not restricting the physiological assessment to a single indicator as in many of the studies to date. Intriguingly, the discrepancies appear to be related to lower emotion awareness and more paranoid symptoms, which holds potential in regard to improving our understanding of the emergence of paranoid symptoms. If such discrepancies are found to contribute to paranoia, rather than being mere secondary processes of symptoms or medication, biofeedback or awareness trainings aiming at a better convergence of stress indicators may help to normalize patients' experiences and reduce paranoid symptoms. Thus, further disentangling the question of cause and effect between discrepancies and symptoms is an important array of future research.

Role of funding source

The study was financially supported by the German Research Foundation (grants: Li 1298/4-1, Mo 969/8-1). Study design, data collection, data analysis and interpretation of the results were not influenced by the funding source. It had no involvement in the writing of the manuscript or in the decision for submission.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.016>.

References

- Albus, M., Ackenheil, M., Engel, R. R., & Müller, F. (1982). Situational reactivity of autonomic functions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *6*(3), 361–370.
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*, 94–124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.005>.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th edition). Washington, DC: Author.
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(4), 740–747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>.
- Benkert, O., & Hippus, H. (Eds.). (2006). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie [Compendium of psychiatric pharmacotherapy]*. Heidelberg: Springer.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1991). Autonomic determinism: The modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological Review*, *98*(4), 459–487. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.98.4.459>.
- Breier, A., Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Bellar, S., & Pickar, D. (1988). Neurobiological effects of lumbar puncture stress in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, *25*(2), 187–194. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90050-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90050-9).
- Brenner, K., Liu, A., Laplante, D. P., Lupien, S., Pruessner, J. C., Ciampi, A., ... King, S. (2009). Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: Blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology*, *34*(6), 859–868. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.002>.
- Brenner, K., St-Hilaire, A., Liu, A., Laplante, D. P., & King, S. (2011). Cortisol response and coping style predict quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *128*(1–3), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.016>.
- Burgkart, R., Glaser, C., Hinterwimmer, S., Hudelmaier, M., Englmeier, K. H., Reiser, M.,

- & Eckstein, F. (2003). Feasibility of t and t scores from magnetic resonance imaging data for quantification of cartilage loss in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2829–2835. <https://doi.org/10.1002/art.11259>.
- Burke, H. M., Davis, M. C., Otte, C., & Mohr, D. C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 846–856. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.010>.
- Campbell, J., & Ehler, U. (2012). Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1111–1134. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.010>.
- Castro, M. N., Vigo, D. E., Weidema, H., Fahrner, R. D., Chu, E. M., de Achával, D., ... Guinjoan, S. M. (2008). Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: Automatic response to stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99(1–3), 294–303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.025>.
- Ciufolini, S., Dazzan, P., Kempton, M. J., Pariante, C., & Mondelli, V. (2014). HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression: Evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.004>.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1038/141613a0>.
- Cohrs, S., Röher, C., Jordan, W., Meier, A., Huether, G., Wuttke, W., ... Rodenbeck, A. (2006). The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology*, 185(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0279-x>.
- Collip, D., Nicolson, N. A., Lardinois, M., Lataster, T., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 41(11), 2305–2315. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000602>.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>.
- Ebert, D. D., Christ, O., & Berking, M. (2013). Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur emotionspezifischen Selbsteinschätzung emotionaler Kompetenzen (SEK-ES) [Development and validation of a self-report instrument for the assessment of emotion-specific regulation skills (ERSQ-ES)]. *Diagnostica*, 59(1), 17–32. <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000079>.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & Emotion*, 6(3–4), 169–200.
- Freeman, D. (2016). Persecutory delusions: A cognitive perspective on understanding and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 685–692. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00066-3).
- Freeman, D., Garety, P. A., Bebbington, P. E., Smith, B., Rollinson, R., Fowler, D., ... Dunn, G. (2005). Psychological investigation of the structure of paranoia in a non-clinical population. *The British Journal of Psychiatry*, 186(5), 427–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.427>.
- Gaab, J., Blättler, N., Menzi, T., Pabst, B., Stoyer, S., & Ehler, U. (2003). Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 28(6), 767–779. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00069-0).
- Gibson, L. E., Alloy, L. B., & Ellman, L. M. (2016). Trauma and the psychosis spectrum: A review of symptom specificity and explanatory mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 49, 92–105. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.08.003>.
- 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(4), R865–R873.
- Guinjoan, S. M., Bemabo, J. L., & Cardinalli, D. P. (1995). Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58, 299–302.
- Izawa, S., Sugaya, N., Shirotaki, K., Yamada, K. C., Ogawa, N., Ouchi, Y., ... Nomura, S. (2008). Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress and its correlations with biological and psychological changes. *Biological Psychology*, 79(3), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.07.003>.
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., Gademant, P. J., De Jonge, R. C. J., van der Linden, J. A., & Kahn, R. S. (1998). Blunted cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33(1–2), 87–94. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00066-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00066-8).
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Selective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 149(3), 319–325. <https://doi.org/10.1007/s002130000381>.
- Kane, J. M., Fleischacker, W. W., Hansen, L., Perlis, R., Piskalov, A., & Assunção-Talbot, S. (2009). Akathisia: An updated review focusing on second-generation antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 627–643. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04210>.
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 156(6), 837–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.837>.
- Kimhy, D., Delepaule, P., Ahn, H., Gal, S., Shikhan, M., Lieberman, J. A., ... Sloan, R. P. (2010). Concurrent measurement of “real-world” stress and arousal in individuals with psychosis: Assessing the feasibility and validity of a novel methodology. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1131–1139. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp028>.
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Jobson-Ahmed, L., Tarrier, N., Malaspina, D., & Gross, J. J. (2012). Emotion awareness and regulation in individuals with schizophrenia: Implications for social functioning. *Psychiatry Research*, 200(2–3), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.029>.
- 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(1–2), 76–81.
- Konings, M., Bak, M., Hanssen, M., Van Os, J., & Krabbendam, L. (2006). Validity and reliability of the CAPE: A self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(1), 55–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x>.
- Krkovic, K., Krink, S., & Lincoln, T. M. (2018). Emotion regulation as a moderator of the interplay between self-reported and physiological stress and paranoia. *European Psychiatry*, 49, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.12.002>.
- Krkovic, K., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2017). Neurocognitive deficits or stress overload: Why do individuals with schizophrenia show poor performance in neurocognitive tests? *Schizophrenia Research*, 183, 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.002>.
- Kubota, M., Miyata, J., Sasamoto, A., Kawada, R., Fujimoto, S., Tanaka, Y., ... Murai, T. (2012). Alexithymia and reduced white matter integrity in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study on impaired emotional self-awareness. *Schizophrenia Research*, 141(2–3), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.026>.
- Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and adaptation*. New York: Oxford University Press.
- Leung, J. Y. T., Barr, A. M., Procyshyn, R. M., Honer, W. G., & Pang, C. C. Y. (2012). Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*, 135(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.04.003>.
- Licht, C. M. M., De Geus, E. J. C., Van Dyck, R., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biological Psychiatry*, 68(9), 861–868. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.06.032>.
- Lincoln, T. M., Köther, U., Hartmann, M., Kempkensteffen, J., & Moritz, S. (2015). Responses to stress in patients with psychotic disorders compared to persons with varying levels of vulnerability to psychosis, persons with depression and healthy controls. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 47, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.11.011>.
- Lincoln, T. M., Sundag, J., Schlier, B., & Karow, A. (2018). The relevance of emotion regulation in explaining why social exclusion triggers paranoia in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 757–767. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx135>.
- Manthey, L., Leeds, C., Giltay, E. J., van Veen, T., Vreeburg, S. A., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2011). Antidepressant use and salivary cortisol in depressive and anxiety disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 691–699. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.03.002>.
- Marchesi, C., Bertoni, S., Cantoni, A., & Maggini, C. (2008). Is alexithymia a personality trait increasing the risk of depression? A prospective study evaluating alexithymia before, during and after a depressive episode. *Psychological Medicine*, 38(12), 1717–1722. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003073>.
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: A systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(2), 225–238. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>.
- Moritz, S., Köther, U., Hartmann, M., & Lincoln, T. M. (2015). Stress is a bad advisor: Stress primes poor decision making in deluded psychiatric patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(6), 461–469. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0585-1>.
- Myin-Germeys, I., & van Os, J. (2007). Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 409–424. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.09.005>.
- Myin-Germeys, I., Peeters, F., Havermans, R., Nicolson, N. A., deVries, M. W., Delepaule, P., & van Os, J. (2003). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: An experience sampling study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(2), 124–131. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.02025.x>.
- Neumann, S. A., Sollers, J. J., Thayer, J. F., & Waldstein, S. R. (2004). Alexithymia predicts attenuated autonomic reactivity, but prolonged recovery to anger recall in young women. *International Journal of Psychophysiology*, 53(3), 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.03.008>.
- Ogrodniczuk, J. S., Piper, W. E., & Joyce, A. S. (2004). Alexithymia as a predictor of residual symptoms in depressed patients who respond to short-term psychotherapy. *The American Journal of Psychotherapy*, 58(2), 150–161.
- Phillips, L. J., Francey, S. M., Edwards, J., & McMurray, N. (2007). Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review*, 27(3), 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.10.003>.
- Rimmele, U., Seiler, R., Marti, B., Wirtz, P. H., Ehler, U., & Heinrichs, M. (2009). The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.023>.
- Scharnholtz, B., Weber-Hamann, B., Lederbogen, F., Schilling, C., Gilles, M., Onken, V., ... Deuschle, M. (2010). Antidepressant treatment with mirtazapine, but not venlafaxine, lowers cortisol concentrations in saliva: A randomised open trial. *Psychiatry Research*, 177(1–2), 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.08.010>.
- Schlier, B., Jaya, E. S., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2015). The Community Assessment of Psychic Experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: A validation of the German version of the CAPE. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.034>.
- Schlier, B., Moritz, S., & Lincoln, T. M. (2016). Measuring fluctuations in paranoia: Validity and psychometric properties of brief state versions of the Paranoia Checklist. *Psychiatry Research*, 241, 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.002>.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 20), 22–33.
- Stefanis, N. C., Hanssen, M., Smirnis, N. K., Avramopoulos, D. A., Evdokimidis, I. K., Stefanis, C. N., ... Van Os, J. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have

- a distribution in the general population. *Psychological Medicine*, 32(2), 347–358. <https://doi.org/10.1017/S0033291701005141>.
- Stemmler, G., Heldmann, M., Pauls, C. A., & Scherer, T. (2001). Constraints for emotion specificity in fear and anger: The context counts. *Psychophysiology*, 38(2), 275–291. <https://doi.org/10.1017/S0048577201991668>.
- Stone, L. A., & Nielson, A. (2001). Intact physiological response to arousal with impaired emotional recognition in alexithymia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(2), 92–102.
- Tessner, K. D., Mittal, V., & Walker, E. F. (2011). Longitudinal study of stressful life events and daily stressors among adolescents at high risk for psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 432–441. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp087>.
- van der Meer, L. L., van't Wout, M. M., & Aleman, A. A. (2009). Emotion regulation strategies in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 170(2–3), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.010>.
- van Venrooij, J. A. E. M., Fluitman, S. B. A. H. A., Lijmer, J. G., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Westenberg, H. G. M., ... Gispen-de Wied, C. C. (2012). Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naïve patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 272–279. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq062>.
- Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N., Shetty, T., & Gangadhar, B. N. (2010). Effect of antipsychotic treatment on insulin-like growth factor-1 and cortisol in schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 119(1–3), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.033>.
- WHO (1995). *Physical status: The use of and interpretation of anthropometry: Report of a WHO expert committee*. Geneva: Author.
- Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (2000). Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), 411–418. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00129-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00129-9).
- Zahn, T. P. (1981). Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. Method and comparison with normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 38(3), 251–258. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780280019001>.
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Cao, L. Y., Wu, G. Y., & Shen, Y. C. (2005). Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: Association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 30(8), 1532–1538. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300756>.

Supplementary Material

Table S1

Association between the difference values and emotion awareness calculated separately in the three subgroups

Difference value	Emotion awareness		
		ρ (p)	
	PSY	DEP	HC
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	-0.19 (0.40)	-0.02 (0.94)	-0.42 (0.04)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	-0.58 (< 0.01)	-0.11 (0.57)	-0.16 (0.44)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$	-0.14 (0.49)	0.01(0.97)	-0.28 (0.17)

Note. Spearman's rank correlation. PSY = patients with psychotic disorders; DEP = patients with depression; HC = healthy controls.

Table S2

Association between the difference values and paranoid symptoms in each of the three subgroups

Difference value	<i>Lifetime paranoia</i>			<i>State-Paranoia controlled for lifetime paranoia</i>		
	ρ (p)			ρ (p)		
	PSY	DEP	HC	PSY	DEP	HC
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	0.47 (0.03)	0.20 (0.35)	0.26 (0.21)	0.15 (0.54)	0.36 (0.09)	0.32 (0.13)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	0.55 (< 0.01)	0.20 (0.30)	0.14 (0.51)	0.35 (0.09)	0.29 (0.13)	0.23 (0.29)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$	0.28 (0.18)	0.14 (0.47)	0.40 (0.04)	0.43 (0.04)	0.23 (0.23)	0.40 (0.05)

Note. Spearman's rank correlation. PSY = patients with psychotic disorders; DEP = patients with depression; HC = healthy controls.

Table S3

Comparison of the measurement time-points for all difference values in patients with psychosis and patients with depression

Difference value	Psychosis				Depression			
	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	Post-hoc (time-points)	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	Post-hoc (time-points)
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	7.09	4	0.13	--	5.13	4	0.27	--
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	3.48	4	0.48	--	20.88	4	< 0.001	1 < 3,4,5
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{cortisol}}$	1.80	3	0.62	--	4.74	3	0.19	--

Note. Friedman's ANOVA calculated separately for both patient samples. Values for healthy controls are zero on average for all time points due to z-standardization. The test indicates whether the relation of the standardized self-report and physiological values changes across time-points in the noise stressor condition. HR= heart rate; SCL= skin conductance level.

Table S4

Group comparisons between two additional subgroups from the original study (relatives of patients with psychosis, persons with attenuated positive symptoms) and healthy controls for all difference values

Difference value	<i>M (SD)</i>			<i>H</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	Post-hoc pairwise comparisons
	HC	AS	REL				
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{HR}}$	0.00 (1.08)	0.34 (1.60)	0.78 (1.56)	3.54	2	0.17	--
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{SCL}}$	0.00 (1.07)	0.00 (1.58)	0.76 (1.89)	3.29	2	0.19	--
$Z_{\text{self-report}} - Z_{\text{Cortisol}}$	0.00 (1.10)	-0.45 (1.67)	0.59 (1.64)	6.67	2	0.04	REL > AS: $z=2.60, p=0.03,$ $r=0.38$

Note. Kruskal-Wallis test; HR= heart rate; SCL= skin conductance level; REL= relatives of patients with psychosis; AS = persons with attenuated positive symptoms.

Anhang B: Studie II

Söder, E., Clamor, A. & Lincoln, T. M. (2019). Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 212, 54-61. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.012

Author's Personal Copy

Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis

Eveline Söder*, Annika Clamor, Tania M. Lincoln

Universität Hamburg, Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology, Von-Melle-Park 5, 20146 Hamburg, Germany



ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 December 2018
Received in revised form
10 July 2019
Accepted 5 August 2019
Available online 24 August 2019

Keywords:

Risk for psychosis
HPA axis hyperactivation
Stress exposure

ABSTRACT

A chronic hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is assumed to be an important indicator of vulnerability for psychosis. Despite the considerable research on this topic, putative social origins of HPA axis hyperactivation have received little attention in the literature so far. Also, the inconsistency of previous findings calls for new and reliable methods in the assessment of HPA axis activation. To address these issues, we used hair cortisol concentrations as an indicator of chronic HPA axis activation in participants at elevated risk for psychosis (clinical risk: $n = 43$, familial risk: $n = 32$) and low-risk controls ($n = 35$), and assessed its relation with a variety of social stressors. We also tested the interaction effect between social stressors and familial risk status on hair cortisol concentrations (moderation analysis). Participants at elevated risk for psychosis did not show significantly higher hair cortisol concentrations than low-risk controls. However, severe social stressors (child abuse experiences, traumatic events) predicted hair cortisol concentrations in the total sample. This relationship was not significantly moderated by familial risk status (as a marker of genetic risk). The results challenge the assumption that HPA axis hyperactivation is an early vulnerability indicator for psychosis but leave the possibility that it manifests only at more severe risk stages. Furthermore, the findings suggest that acquired experiences contribute to the emergence of HPA axis hyperactivation, which might occur via a gene-environment correlation rather than via a gene-environment interaction.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

It is generally agreed that stress plays a pivotal role in the etiology of psychosis (e.g., Lincoln et al., 2015; van Winkel et al., 2008; Walker et al., 2008). Nevertheless, questions remain about the processes that mediate the association between stress exposure and the exacerbation of psychotic symptoms. Relating to this question, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, as one of the major physiological stress response systems, has been the focus of interest in the recent decades and a potential hyperactivity of this system has been suggested to constitute an important vulnerability indicator in psychosis (Walker et al., 2008; Walker and Diforio, 1997). Increasing empirical evidence confirms a chronic HPA axis hyperactivation in patients with psychotic disorders (Pruessner et al., 2017). However, it remains to be examined whether HPA axis hyperactivation is also present in people at risk for psychosis. Moreover, further research is needed to elucidate its origins.

In order to ascertain that HPA axis hyperactivation is, indeed, a vulnerability indicator for psychosis, it would be helpful to show that it is not only present in patients with manifest psychosis but also in

groups at elevated risk for psychosis. Risk states for developing psychosis are commonly defined by several characteristics (Keshavan et al., 2011): One is the presence of psychotic-like experiences which has been termed *clinical risk* (Linscott and van Os, 2013). Another is a familial relationship to an affected person, commonly referred to as genetic or *familial risk* (e.g., Sullivan et al., 2003; Tandon et al., 2008). Characteristic indicators of chronic HPA axis hyperactivation are elevated hormonal levels (e.g., cortisol; single baseline levels or repeatedly measured diurnal levels) or structural changes in the brain (e.g., pituitary gland enlargement or hippocampus volume reduction). In clinical as well as familial risk groups, studies have found elevated baseline cortisol levels (e.g., Carol and Mittal, 2015; Collip et al., 2011; Walker et al., 2013; Yildirim et al., 2011), smaller hippocampal volumes (e.g., Wood et al., 2010; van Erp et al., 2004), and larger pituitary glands (e.g., Mondelli et al., 2008; Takahashi et al., 2013) in comparison to control groups. However, although these studies point to a chronic HPA axis hyperactivation in at-risk groups for psychosis, there are also conflicting results that show no differences between at-risk groups and controls (e.g., Day et al., 2014; Shah et al., 2015) or even indicate hypoactivation (smaller pituitary volumes in male subjects of an at-risk group; Romo-Nava et al., 2013).

The inconsistencies of findings related to chronic HPA axis activation in both clinical and familial at-risk samples (Pruessner

* Corresponding author.

E-mail address: eveline.soeder@studium.uni-hamburg.de (E. Söder).

Author's Personal Copy

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

55

et al., 2017) might stem from methodological disadvantages of the traditional HPA axis assessment methods. Some are susceptible to situational influences (i.e., baseline cortisol levels) others constitute rather indirect measures of long-term hormone secretion (i.e., structural indicators). A comparatively new indicator of chronic HPA axis activation, the cortisol incorporated into scalp hair, might overcome some of these disadvantages as it allows investigating cortisol secretion retrospectively over a period of several months. In the past decade, evidence on the methods' validity (e.g., Kirschbaum et al., 2009; Thomson et al., 2010; Short et al., 2016) and reliability (Short et al., 2016; Stalder et al., 2012) has accumulated, rendering it a promising measure of longer-term cumulative cortisol secretion that indicates chronic HPA axis activation.

Furthermore, questions arise about the origins of HPA axis hyperactivation. Most commonly, HPA axis activation is considered to be determined by stressors (e.g., Chrousos, 2009). Manifold evidence shows that social stressors, such as child abuse, migration, bullying and low socioeconomic status are associated with an elevated psychosis risk status (e.g., Fusar-Poli et al., 2017; Jaya and Lincoln, 2016). Independent of psychosis, these types of stressors have also been found to be associated with elevated cortisol levels (e.g., González-Cabrera et al., 2017; Jackson et al., 2016; Squires et al., 2012). Moreover, there is preliminary evidence for a link between social stressors and cortisol levels in psychosis (Read et al., 2014) and in at-risk samples (Cullen et al., 2015, 2014; Labad et al., 2015; Thompson et al., 2007). However, most studies on HPA axis activation in people at risk for psychosis either did not assess past social stressors at all, or else assessed a very limited number of social stressors. Thus, more evidence is needed on the relationship between a broad range of social stressors and chronic HPA axis activation in people at risk for psychosis.

Findings on HPA axis hyperactivation in familial risk for psychosis suggest that genetic factors also contribute to this vulnerability indicator. This view is supported by tentative evidence indicating that certain genetic polymorphisms involved in HPA axis activation are associated with psychosis (Schatzberg et al., 2014; Steen et al., 2010). Hence, both genetic and social factors seem to influence HPA axis hyperactivation. In line with a vulnerability-stress concept, it is intuitive to assume that a combination of genetic and social influences explains an even larger impact on HPA axis hyperactivation than either factor alone. This assumption is substantiated by studies showing the effect of stress exposure on HPA axis activation to be stronger in individuals with a genetic risk for psychosis compared to controls (Aas et al., 2013, 2014; Collip et al., 2011; Cullen et al., 2015). However, there are only few studies on this topic and these have focused mainly on the impact of childhood adversities.

To corroborate and extend previous research that found chronic HPA axis hyperactivation in people at risk for psychosis we used hair cortisol concentrations as a novel methodology. We compared hair cortisol concentrations in clinical and familial risk groups with those in low-risk controls and assessed the extent of previous exposure to a broad range of social stressors, including child abuse experiences, trauma, migration, bullying, ostracism, minority group affiliation, discrimination, socio-economic deprivation and social undermining. We expected (1) participants at clinical and familial risk for psychosis to show elevated hair cortisol concentrations compared to a low-risk control group. Furthermore, we hypothesized that (2) social stressors would predict hair cortisol concentrations and that (3) familial risk status would moderate this association. Specifically, we expected that participants at familial risk for psychosis would show a stronger association between social stressors and hair cortisol concentrations than low-risk control participants.

2. Methods

2.1. Participants

We estimated the required sample size for a one-way ANOVA with two groups and a multiple regression analysis with G*Power 3.1.9.2 (Faul et al., 2009). The calculation was conducted for a power of 0.90, $\alpha = 0.05$, and a medium to large effect size ($f = 0.35$). It yielded a minimum sample size of $n = 88$ for the one-way ANOVA, which is also sufficient for the planned multiple regression analyses.

Three different groups were recruited for the study, a familial risk group (FR, $n = 32$), a clinical risk group (CR, $n = 43$) and a low-risk control group (LR, $n = 35$) resulting in a total sample of $N = 110$. Participants were recruited via notices in public buildings and in online portals. For FR, additional announcements were made in support groups for family members of patients with mental disorders. All participants were requested to have a minimum hair length of 3 cm, to be aged between 18 and 65 years, and to have a good command of the German language. Reasons for exclusion were lifetime diagnosis of a psychotic, neurological or endocrine disorder, pregnancy, a body mass index >35 , or taking glucocorticoids and antipsychotics. The additional exclusion of participants with a coronary heart disease or cardiac medication (e.g., ACE-inhibitors) was necessary due to the assessment of cardiac parameters in a second part of the study, which will be reported elsewhere. FR were required to have at least one first-degree relative (parent, sibling or child) diagnosed with a psychotic disorder. CR were selected to have subclinical psychotic-like experiences, i.e., a score of ≥ 9.0 on the positive symptoms subscale of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE; Stefanis et al., 2002). Thus, CR scored higher than 50% of the participants in a large German community sample ($Med = 8.0$; Schlier et al., 2015). LR had to score < 9.0 on the positive symptom subscale of the CAPE, had to have no first-degree relative diagnosed with a psychotic disorder, and to not fulfill criteria for any mental disorder.

2.2. Procedure

The study was approved by the Faculty Ethics Committee at the Universität Hamburg. All participants provided informed consent prior to participation. CR completed an online prescreening for subclinical psychotic experiences by means of the CAPE (Stefanis et al., 2002), and all participants underwent a group-specific eligibility check by telephone. If eligible, they partook in a subsequent face-to-face interview: In FR and CR, clinical symptoms were assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV, axis I (SCID-I; Wittchen et al., 1997). In LR, Axis-I disorders were ruled out by the SCID-I. Furthermore, all participants answered to an online battery of self-report measures (see below). Finally, hair strands with a diameter of at least 3 mm were cut with fine scissors next to the scalp at the posterior vertex. The hair strands were enveloped in aluminum foil, labeled for identification of the segment nearest to the scalp and stored in a dry room.

2.3. Self-report measures

The lifetime frequency of psychotic-like experiences was assessed by the CAPE (Stefanis et al., 2002), which includes questions about positive symptoms (20 items), negative symptoms (14 items) and depressive symptoms (8 items). Discriminant and convergent validity as well as test-retest reliability have been approved (Konings et al., 2006). We used the frequency subscale of the German version validated by Schlier et al. (2015), for which each item is answered on 4-point Likert scales between *never* and *almost always*.

Author's Personal Copy

56

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

To assess different relevant aspects of social stress exposure, we used a comprehensive battery of measures:

- (1) The Multidimensional Socioeconomic Status Index (Lampert and Kroll, 2009) was used to measure the socioeconomic status. Scores for educational level, type of current job (e.g., self-employed, public servant) and income level each ranged between 1 and 7. The three values were summed up to range between 3 (lowest socioeconomic status) and 21 (highest socioeconomic status);
- (2) Migration status was assessed following Schenk et al. (2006). For a multilevel score, a value of 1 was assigned if both parents were not born in Germany or if the participant's first language was not German, a value of 2 if the participant and at least one parent was not born in Germany, (total score: 0–2);
- (3) A measure from the NEMESIS study (Janssen et al., 2003) was used to define the minority status. It contains five dichotomous items on physical disability, sexual orientation, ethnic group, religious group, and physical appearance (total score: 0–5);
- (4) Perceived discrimination was also assessed by a measure from the NEMESIS study (Janssen et al., 2003). Seven dichotomous items were used to assess the experience of discrimination (age, gender, and the minority status categories; total score: 0–7);
- (5) The Social Undermining Scale (Vinokur and van Ryn, 1993) measures the frequency of negative social interactions. Five items are answered on 5-point Likert scales (range 1–5) between *not at all* and *a great deal*. The scale has good internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.89–0.92$) and correlates negatively with social support (Vinokur and van Ryn, 1993). All items were summed and averaged;
- (6) The Ostracism Experience Scale (Carter-Sowell, 2010) consists of eight items to be rated on 7-point Likert scales between *hardly ever* (1) and *almost always* (7). The scale's internal consistency is excellent ($\alpha = 0.94$; e.g., Hales et al., 2016) and Carter-Sowell (2010) report evidence for convergent and discriminant validity. We calculated the mean score of all items;
- (7) The Bullying Victimization Questionnaire (Wolke and Sapouna, 2008) was employed to measure bullying victimization at home, at school and at work. Six items are rated on 5-point Likert scales between *never* (1) and *several times per week* (5). All items were summed and averaged;
- (8) Child abuse experiences were measured by four questions on emotional, psychological, physical, and sexual abuse. They are derived from a semi-structured interview (Janssen et al., 2004) and answers have to be provided on 6-point Likert scales between *never* (0) and *very often* (5). We calculated the mean score of all items;
- (9) The Trauma History Questionnaire (Green, 1996) assesses self-reported exposure to crime-related events, accidents, natural or other disasters, sexual and physical violence. It consists of 24 dichotomous items (total score: 0–24) and shows good reliability and validity (see Hooper et al., 2011).

2.4. Hair cortisol analysis

The hair cortisol analysis was conducted by the Dresden Lab-Service GmbH (Prof. Dr. Clemens Kirschbaum laboratory in Dresden, Germany). Only the 3 cm nearest to the scalp were included in the analysis. Since hair grows at a rate of approximately 1 cm per month, a length of 3 cm should reflect cortisol secretion of the last three months. Immunoassays with chemiluminescence detection were used to ascertain cortisol concentrations. The intraassay and interassay coefficient of variance of this assay is below 8%. For further details of the procedure see Kirschbaum et al. (2009).

2.5. Statistical analyses

The analyses were conducted using IBM SPSS (version 24; IBM Corp., Armonk, NY). Group differences between the risk groups (FR and CR) and LR in hair cortisol concentrations were tested by univariate ANOVAs (hypothesis 1). In order to test whether the social stress measures were associated with hair cortisol concentrations, we first correlated all social stress measures individually with these and used Bonferroni corrected significance levels. Stressors that were significantly correlated with hair cortisol concentrations were then entered in a multiple linear regression analysis in the total sample (hypothesis 2). In order to test whether the association between the social stressors and hair cortisol concentrations would be stronger in familial risk than in low-risk status (hypothesis 3), we used the PROCESS macro 3.0 (Hayes, 2018). We conducted the moderation analyses defining each of the social stressors, separately, as the respective predictor, familial risk status (FR versus LR) as the moderator, and hair cortisol concentrations as dependent variable. A moderation effect would be indicated by a significant interaction term of familial risk status \times the respective social stressor (bootstrapping was based on 5000 samples; due to violation of homoscedasticity assumption, we used heteroscedasticity consistent confidence intervals, Davidson and MacKinnon, 1993).

One participant was taking glucocorticoid medication (daily intake of Fluticasonefuroate), which had not been mentioned in the telephone interview prior to participation but had been noted in the laboratory assessment. As glucocorticoid medication was an exclusion criterion we excluded this case from the hair cortisol analyses, resulting in a sample of $N = 109$.

Since the study groups differed in BMI and age (see Table 1), we tested whether these two variables were significant covariates in the group comparison of hair cortisol. As this was not the case, we did not include these two variables in the final analyses. As age correlated with socio economic status and number of traumatic events, we added age as a covariate in the respective analyses. Due to a technical problem, two questionnaires contained some missing values (Trauma History Questionnaire: 12 item values, i.e., 0.45% of the total item values, CAPE: 7 item values, i.e., 0.32% of the item values). Since the percentage of missing values was very small and the gold standard method for substituting missing data (multiple imputation) cannot be used with the PROCESS macro in SPSS, we substituted the missing

Table 1
Demographic characteristics in the clinical risk group, in the familial risk group and in low-risk controls.

Variable		CR (n=43)	FR (n=32)	LR (n=35)	Test statistics	
Age	M (SD)	26.2 (8.2)	33.3 (12.4)	27.3 (9.6)	$F=5.13, p=.01$	FR > CR
Gender	% male/ female/other	32.6/65.1/2.3	31.3/65.6/3.1	37.1/62.9/0.0	$\chi^2(4)=1.22, p=.88$	–
Education	M (SD)	5.6 (0.9)	5.4 (1.3)	5.5 (1.1)	$F=0.13, p=.88$	–
CAPE positive subscale	M (SD)	14.8 (5.7)	5.8 (4.0)	3.6 (2.1)	$F=74.04, p<.001$	CR > FR > LR
BMI	M (SD)	22.6 (3.3)	24.0 (3.2)	21.8 (2.8)	$F=4.30, p=.02$	FR > LR
Smoking	% yes/no	14.6/85.4	25.0/75.0	17.1/82.9	$\chi^2(2)=1.34, p=.51$	–

Note. Educational level ranged from 1 (no school leaving qualification) to 6 (qualification for university entrance), CR= clinical risk group; FR=familial risk group LR=low-risk controls, CAPE=Community Assessment of Psychic Experiences; BMI=body mass index.

Author's Personal Copy

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

57

Table 2
Differences between the risk groups and low-risk controls in the social stress measures.

Variable	CR	FR	LR	CR vs. LR		FR vs. LR	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F	η^2_{partial}	F	η^2_{partial}
Socioeconomic status (3-21)	9.1 (2.9)	11.3 (4.2)	10.6 (3.8)	3.54	0.05	0.42	0.01
Migration (0-2)	0.5 (0.8)	0.3 (0.7)	0.2 (0.6)	3.18	0.04	0.84	0.01
Minority Status (0-5)	0.5 (0.8)	0.3 (0.5)	0.2 (0.4)	4.02	0.05	1.52	0.02
Perceived Discrimination (0-7)	1.4 (1.3)	1.2 (1.4)	0.3 (0.5)	20.32***	0.21	11.94*	0.16
Social Undermining (1-5)	1.6 (0.7)	1.6 (0.6)	1.4 (0.5)	1.73	0.02	1.09	0.02
Ostracism Experience (1-7)	1.6 (0.8)	1.4 (0.6)	1.2 (0.5)	5.45	0.07	1.77	0.03
Bullying Victimization (1-5)	2.0 (0.7)	2.1 (0.8)	1.4 (0.5)	18.15**	0.19	18.00**	0.22
Child Abuse (0-5)	0.8 (1.0)	1.1 (1.0)	0.1 (0.4)	14.38**	0.16	27.73***	0.30
Trauma (0-24)	3.2 (2.4)	5.0 (3.4)	2.8 (2.9)	1.16	0.02	5.37	0.08

Note. Group differences are Bonferroni corrected. For socioeconomic status and trauma age is entered as a covariate; CR= clinical risk group; FR=familial risk group; LR=low-risk controls.

* $p < .05$
 ** $p < .01$
 *** $p < .001$

values by the mean of the participants' remaining item values. We double checked whether any of the other analyses produced different findings when using multiple imputation, which was not the case.

3. Results

3.1. Descriptive statistics and preliminary analyses

Demographic characteristics of the samples are displayed in Table 1. In the CR sample, 13 participants currently met criteria for one or more than one mental disorder (depressive disorders: $n = 6$, bipolar disorders: $n = 2$; social phobia: $n = 2$, hypochondria: $n = 1$, specific phobias: $n = 4$; bulimia nervosa: $n = 1$). Among the FR sample, seven participants met criteria for a mental disorder (depressive disorders: $n = 5$; specific phobias: $n = 2$, bipolar disorders: $n = 1$). Table 2 shows the occurrence of social stressors in the three study groups. Bonferroni corrected group differences showed that both risk groups reported more perceived discrimination, more bullying victimization and more child abuse experiences.

3.2. Hypotheses testing

Concerning hypothesis 1, hair cortisol concentrations were not significantly different between the at-risk participants (CR and FR)

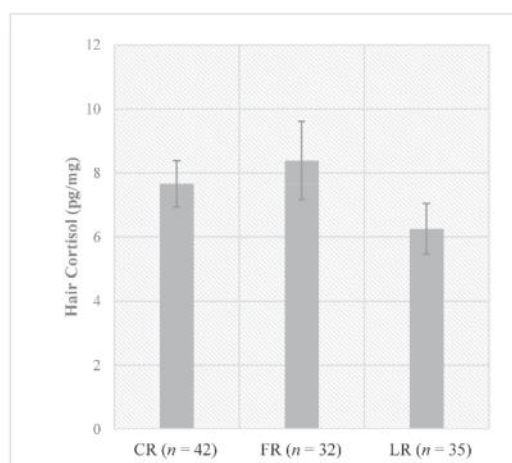


Fig. 1. Group means (and standard error of the mean) for hair cortisol concentrations.

and the low-risk control group, $F(1,107) = 2.39$, $p = .13$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.02$. Similarly, no risk group differed significantly from the low-risk controls in the subsequent subgroup analyses, CR: $F(1,75) = 1.70$, $p = .39$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.02$, FR: $F(1,65) = 2.21$, $p = .28$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0.03$. Group means of the hair cortisol concentrations are displayed in Fig. 1.

In line with hypothesis 2, hair cortisol concentrations were significantly associated with traumatic events ($r = 0.32$, $p = .01$) and with child abuse experiences ($r = 0.28$, $p = .03$; see Table 3). A multiple regression model with these two social stress measures as predictors of hair cortisol concentrations (and age as a covariate) was significant, $F(3,105) = 4.90$, $p = .003$, $R^2 = 0.12$. More traumatic events significantly predicted higher hair cortisol concentrations, $b = 0.46$, $SE = 0.20$, $p = .02$, whereas child abuse experiences was rendered a non-significant predictor in this model, $b = 0.88$, $SE = 0.60$, $p = .14$.

In regard to hypothesis 3, we found no significant interaction term of familial risk status \times social stressor (see Table 4).

3.3. Supplementary analyses

We inspected the data of each group for outliers based on the interquartile range (IQR), which comprises the second (Q_2) and third quartile (Q_3) of the data: Values $> Q_3 + 3 \times IQR$ or $< Q_2 - 3 \times IQR$ were defined as outliers. According to this definition, the data showed one outlier for LR (22.39 pg/mg). Excluding this value from the analysis changed the results insofar, as the at-risk participants showed higher hair cortisol concentrations compared to the low-

Table 3
Single correlations between the social stress measures and hair cortisol concentrations in the total sample.

Social stress measure	Hair cortisol concentrations
	r
Socioeconomic status	0.08
Migration	0.10
Minority status	0.10
Perceived discrimination	0.05
Social undermining	0.02
Ostracism experience	-0.04
Bullying victimization	0.07
Child abuse	0.28*
Trauma	0.32*

Note. $N = 109$; Pearson's correlation (partial correlation for trauma and socioeconomic status controlling for age); the significance level of the correlations is Bonferroni corrected.

* $p < .05$.

Author's Personal Copy

58

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

Table 4
Coefficients of the moderation analyses with familial risk (FR) status as a moderator of the association between social stressors and hair cortisol concentrations.

Variable	B	BCa CI [LLCI, ULCI]	SE	t	p	R ²
Socioeconomic status	-0.1	[-0.8, 0.6]	0.3	-0.3	.79	.15
FR status	2.1	[-1.2, 5.5]	1.7	1.3	.21	
Socioeconomic status × FR status	0.8	[-0.3, 1.9]	0.5	1.5	.13	
Migration	0.5	[-1.4, 2.4]	1.0	0.5	.60	.04
FR status	2.0	[-0.9, 5.0]	1.5	1.4	.18	
Migration × FR status	0.4	[-5.3, 6.0]	2.8	0.1	.90	
Minority status	-0.4	[-5.6, 4.8]	2.6	-0.2	.88	.04
FR status	2.2	[-1.0, 5.4]	1.6	1.4	.17	
Minority status × FR status	-0.5	[-9.7, 8.8]	4.6	-0.1	.92	
Perceived discrimination	-1.3	[-3.9, 1.2]	1.3	-1.1	.29	.04
FR status	2.7	[-0.5, 5.9]	1.6	1.7	.10	
Perceived discrimination × FR status	1.4	[-1.7, 4.4]	1.5	0.9	.37	
Social undermining	0.0	[-2.6, 2.7]	1.3	0.0	.97	.04
FR status	2.2	[-0.8, 5.3]	1.5	1.5	.15	
Social undermining × FR status	-1.5	[-5.8, 2.9]	2.2	-0.7	.50	
Ostracism experience	-1.0	[-3.9, 1.9]	1.5	-0.7	.50	.04
FR status	2.2	[-0.7, 5.2]	1.5	1.5	.14	
Ostracism experience × FR status	0.9	[-4.3, 6.2]	2.6	0.4	.72	
Bullying victimization	-0.9	[-3.4, 1.6]	1.2	-0.7	.46	.04
FR status	2.4	[-1.4, 6.1]	1.9	1.3	.21	
Bullying victimization × FR status	1.1	[-3.9, 6.2]	2.5	0.5	.65	
Child abuse	2.0	[-2.3, 6.2]	2.1	0.9	.36	.10
FR status	0.2	[-3.9, 4.2]	2.0	0.1	.93	
Child abuse × FR status	0.0	[-4.8, 4.9]	2.4	0.0	.99	
Trauma	0.0	[-0.6, 0.6]	0.3	0.0	.99	.18
FR status	1.0	[-2.0, 4.0]	1.5	0.7	.51	
Trauma × FR status	1.0	[-0.0, 1.9]	0.5	1.9	.06	

Note. Moderation analysis, parameters are significant if the confidence interval does not contain zero; the significance level of the total models is Bonferroni corrected and significant models would be marked by asterisks; the models for socioeconomic status and trauma contain age as a covariate. FR=familial risk status, BCa CI = bias corrected confidence intervals (based on 5000 bootstrap samples), LLCI = lower limit confidence interval, ULCI = upper limit confidence interval.

risk group, $F(1,106) = 4.13, p = .04, \eta^2_{\text{partial}} = 0.04$, and each risk group showed a non-significant trend towards higher concentrations than the low-risk controls, CR: $F(1,74) = 3.54, p = .13, \eta^2_{\text{partial}} = 0.05$, FR: $F(1,64) = 3.65, p = .12, \eta^2_{\text{partial}} = 0.05$. The results of the other analyses did not change due to the exclusion.

Since two potentially related stressors (traumatic events and child abuse experiences) correlated with hair cortisol concentrations, we also examined the correlation of the two stressors, which was $r = 0.50, p < .001$.

4. Discussion

To our knowledge, this study was the first to investigate long-term HPA axis activation by means of hair cortisol concentrations in at-risk groups for psychosis. We did not find stable evidence for a chronic HPA axis hyperactivation in the participants at risk for psychosis. This is at odds with our expectations based on theoretical assumptions (Walker and Diforio, 1997; Walker et al., 2008) and with findings from previous studies in at-risk groups for psychosis, showing higher baseline cortisol levels, enlarged pituitary glands, and smaller hippocampal volumes (for a review see Pruessner et al., 2017).

We chose a low risk threshold in this study and only a small percentage of the participants is likely to develop clinical psychosis (e.g., Kaymaz et al., 2012; Shah et al., 2017). Therefore, the results might imply that HPA axis hyperactivation manifests only later on the trajectory to psychosis. Although it is intuitive to assume a dose-response relationship between clinical risk progression and HPA axis hyperactivation (e.g., Walker et al., 2013), it needs noting however, that we found a small but non-significant effect (tendency towards higher hair cortisol concentrations in the at-risk participants), and previous studies using more stringent risk criteria (indicative of higher risk) mostly also show only small or medium effect sizes (e.g.,

Carol and Mittal, 2015; Day et al., 2014; Walker et al., 2013). However, the effect size magnitudes for hair cortisol concentrations and salivary cortisol might not be directly comparable. To shed light on this issue, a direct comparison of groups varying in risk status using the same methodology or longitudinal designs are necessary. Furthermore, small effect sizes and the heterogeneous findings in this field of research might be due to the abundance of influencing factors in the measurement of HPA axis indicators. In our study, we were able to control for some of them (e.g., BMI, age, medication, situational influences). The fact that excluding one outlier from LR led to a significant difference between the at-risk participants and LR indicates that we need larger samples with rigorous control of the whole array of potential confounders in order to bring the field further. The rather small effect sizes in the empirical literature might also mirror that HPA axis hyperactivation is only one piece of the multifaceted puzzle of risk for psychosis and probably only captures specific aspects of the stress-related psychopathological processes.

It should also be noted that the majority of the persons with psychotic experiences and close family members of persons with a psychotic disorder do not only have an elevated risk for psychotic disorders but also for a range of other disorders (e.g., McGrath et al., 2016; Shah et al., 2017). Hence, we most probably will have captured a broader range of psychopathological processes, which is also reflected in the fact that some of the participants in the at-risk groups had other mental disorders. Even though there is also evidence for HPA axis hyperactivation in some other mental disorders (e.g., in bipolar disorder, for a meta-analysis see Murri et al., 2016) – indicating possibly a shared vulnerability – this broader risk for psychopathology could also entail further potential confounders for the investigation of HPA axis activation (e.g., in bipolar disorders cortisol levels tend to be higher in manic compared to other phases of the disorder; Murri et al., 2016).

Among the wide range of social stressors known to be associated with an increased risk for psychosis, we found that only the most severe stressors, namely child abuse experiences and traumatic events were predictive of higher hair cortisol concentrations, irrespective of risk status. In the multiple regression model only traumatic events remained a significant predictor, which is not surprising as child abuse experiences were at least partly covered by the measure of traumatic events. This is also supported by the fact that traumatic events and child abuse experiences were substantially correlated ($r = 0.50$, see supplementary analyses). The results thus appear to support our assumption that the exposure to stressors contributes to HPA axis hyperactivation. They are in line with previous studies reporting elevated cortisol levels to be associated with a history of trauma (e.g., Simmons et al., 2016; Steudte et al., 2011) and with studies showing trauma, especially childhood trauma, to be a risk factor for psychotic disorders (e.g., Addington et al., 2013; Krkovic et al., 2018; Varese et al., 2012). The results are also in accordance with the Neural-Diathesis-Stress Model (Walker and Diforio, 1997; Walker et al., 2008), which postulates that prenatal and early stressors lead to a HPA axis hyperactivation. Building on this model, it would be promising to expand the assessment of stressors and to additionally include prenatal stressors (e.g., maternal stress during pregnancy).

The fact that the other social stress measures did not correlate with hair cortisol concentrations could have several reasons: It might imply that the other stressors were not as stressful as that they led to a systematic elevation of hair cortisol concentrations. Then again, the absence of the expected relationship could also be attributable to our way of measuring: Firstly, retrospective recall of stressors can be biased (see also limitation section), which might have weakened the association with hair cortisol concentrations. Secondly, it might be necessary to further specify the timing and duration of the stressor (see e.g., Chrousos, 2009; Miller et al., 2007), which most of our measures did not do.

Author's Personal Copy

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

59

We also expected the genetic risk for psychotic disorders to moderate the association between social stressors and HPA axis hyperactivation. In contrast to previous studies (Collip et al., 2011; Collip et al., 2013; Cullen et al., 2015), this hypothesis was not confirmed in our study. Thus, our results do not speak for a gene-environment interaction. The overall pattern of findings appears to be more compatible with the assumption that a gene-environment correlation might contribute to the emergence of HPA axis hyperactivation (see van Os et al., 2008 and van Winkel et al., 2013 for a more detailed description of potential gene-environment correlations in the context of psychosis). Severe social stressors were related to hair cortisol concentrations and not only the clinical risk participants but also the individuals at familial risk reported to have experienced more social stressors than the low-risk control group (see Table 2). Even though social stressors, such as childhood trauma experiences are commonly assumed to contribute independently to the emergence of psychosis (Arseneault et al., 2011; Lecei et al., 2019; Trotta et al., 2015), there is also preliminary evidence from longitudinal studies for a bidirectional relationship between pre-existing vulnerability and exposure to stressors (psychosis: Kelleher et al., 2013; mixed psychopathology: Schaefer et al., 2018), and higher exposure to social stressors has been observed in persons with a genetic vulnerability for psychosis (Arseneault et al., 2011; Cullen et al., 2014; Walder et al., 2014; Wigman et al., 2012). For example, a child might be at greater risk of being emotionally neglected as a result of the father's psychotic episode. To conclude, social stress exposure and potential gene-environment correlations should be examined in future studies investigating HPA axis activation in familial risk for psychosis.

4.1. Limitations

It is important to note that we accepted participation up to the age of 65 years. The age in CR samples mostly ranges between 12 and 40 years (Schultze-Lutter et al., 2015). In our sample, two CR participants and seven FR participants were older than 40 years. Even though first-episode psychosis can also occur after the age of 40, a transitioning to clinical psychosis is more likely in younger participants (e.g., Jongsma et al., 2017; Kirkbride et al., 2012). It also should be noted, however, that the decline in psychosis incidence with age is generally found to be flatter in women than in men (e.g., Kirkbride et al., 2012) and that 89% of the at-risk participants older than forty years were women. A second limitation concerns our assessment of the social stressors: For several of the social stress measures (socio economic status, migration, minority status, perceived discrimination, bullying victimization, and child abuse) the psychometric properties have not yet been evaluated systematically. Furthermore, we used a retrospective approach, and retrospective case-control studies are prone to recall bias, which refers to the tendency of persons affected by a disorder (or in our study by a risk for a disorder) to report more exposure to factors such as stressful life events compared to controls (e.g., Hassan, 2005). On the one hand, the at-risk participants might tend to search for explanations of their condition (such as having psychotic-like experiences), on the other hand, controls might underreport their exposure. Hence, the difference in exposure to social stressors between the at-risk groups and low-risk controls might have been overestimated in our study. Finally, the sample size was calculated to detect large to moderate but not small effect sizes, although small effects might be more likely given the high number of factors that add to and characterize an at-risk status.

4.2. Conclusion and outlook

The findings do not confirm that HPA axis hyperactivation is an early vulnerability indicator in people at risk for psychosis.

However, the results indicate that a heightened exposure to severe social stressors contributes to HPA axis hyperactivation. We did not find this relationship to be significantly moderated by familial risk for psychosis and thus cannot confirm a gene-environment interaction. Future studies should investigate whether a gene-environment correlation might be involved in the emergence of HPA axis hyperactivation.

Declaration of competing interest

None of the authors have any conflict of interest.

Acknowledgment

We would like to thank all participants for their participation. Additionally, we would like to thank the students who contributed to the data collection.

Contributors

E. Söder and T. M. Lincoln designed the study. E. Söder was responsible for the data collection, data analysis and for writing the first draft of the manuscript. A. Clamor controlled the data analysis. All authors contributed to interpreting the data. Similarly, all authors contributed to the manuscript and have approved the final version.

Funding

The authors did not receive external funding for this study. Expenses associated with participant compensation and data analysis were covered by the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy of the Universität Hamburg.

References

- Aas, M., Haukvik, U.K., Djurovic, S., Bergmann, Ø., Athanasu, L., Tesli, M.S., Hellvin, T., Steen, N.E., Agartz, I., Lorentzen, S., Sundet, K., Andreassen, O.A., Melle, I., 2013. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 46, 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.07.008>.
- Aas, M., Haukvik, U.K., Djurovic, S., Tesli, M., Athanasu, L., Bjella, T., Hansson, L., Cattaneo, A., Agartz, I., Andreassen, O.A., Melle, I., 2014. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *J. Psychiatr. Res.* 59, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsyres.2014.08.011>.
- Addington, J., Stowkowy, J., Cadenhead, K.S., Cornblatt, B.A., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Cannon, T.D., 2013. Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 7, 300–305. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1182-y>.
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H.L., Polanczyk, G., Moffitt, T.E., Caspi, A., 2011. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am. J. Psychiatry* 168, 65–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040567>.
- Carol, E.E., Mittal, V.A., 2015. Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 57, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.018>.
- Carter-Sowell, A.R., 2010. Salting a Wound, Building a Callous, or Throwing in the Towel? The Measurement and Effects of Chronic Ostracism Experiences. Doctoral Dissertation, Purdue University, Indiana, United States.
- Chrousos, G.P., 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.
- Collip, D., Nicolson, N.A., Lardinois, M., Lataster, T., van Os, J., Myin-Germeys, I., 2011. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychol. Med.* 41, 2305–2315. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000602>.
- Collip, D., Myin-Germeys, I., Wichers, M., Jacobs, N., Derom, C., Thiery, E., Lataster, T., Simons, C., Delespaul, P., Marcelis, M., van Os, J., van Winkel, R., 2013. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *Br. J. Psychiatry* 202, 261–268. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.115972>.
- Cullen, A.E., Zunszain, P.A., Dickson, H., Roberts, R.E., Fisher, H.L., Pariante, C.M., Laurens, K.R., 2014. Cortisol awakening response and diurnal cortisol among

Author's Personal Copy

60

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

- children at elevated risk for schizophrenia: relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendocrinology* 46, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2014.03.010>.
- Cullen, A.E., Day, F.L., Roberts, R.E., Pariante, C.M., Laurens, K.R., 2015. Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia. *Psychol. Med.* 45, 3281–3292. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001282>.
- Davidson, R., MacKinnon, J.G., 1993. *Estimation and Inference in Econometrics*. Oxford University Press, Oxford.
- Day, F.L., Valmaggia, L.R., Mondelli, V., Papadopoulos, A., Papadopoulos, I., Pariante, C.M., McGuire, P., 2014. Blunted cortisol awakening response in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.* 158, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.041>.
- van Erp, T.G.M., Saleh, P.A., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Kaprio, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V.-P., Standertskjöld-Nordenstam, C.-G., Cannon, T.D., 2004. Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 346–353.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.-G., 2009. Statistical power analyses using G*power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods* 41, 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>.
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M.J., Galderisi, S., Balottin, U., Ricca, V., McGuire, P., 2017. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur. Psychiatry* 40, 65–75.
- González-Cabrera, J., Calvete, E., León-Mejía, A., Pérez-Sancho, C., Peinado, J.M., 2017. Relationship between cyberbullying roles, cortisol secretion and psychological stress. *Comput. Human Behav.* 70, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.12.054>.
- Green, B.L., 1996. Trauma history questionnaire. In: Stamm, B.H. (Ed.), *Measurement of Stress, Trauma, and Adaptation*. Sidran Press, Lutherville, MD, pp. 366–369.
- Hales, A.H., Kassner, M.P., Williams, K.D., Graziano, W.G., 2016. Disagreeableness as a cause and consequence of ostracism. *Personal. Soc. Psychol. Bull.* 42, 782–797. <https://doi.org/10.1177/0146167216643933>.
- Hassan, E.S., 2005. Recall bias can be a threat to retrospective and prospective research designs. *Internet J. Epidemiol.* 3, 1–7.
- Hayes, A.F., 2018. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*, 2nd ed. Guilford Press, New York.
- Hooper, L.M., Stockton, P., Krupnick, J.L., Green, B.L., 2011. Development, use, and psychometric properties of the trauma history questionnaire. *J. Loss Trauma* 16, 258–283. <https://doi.org/10.1080/15325024.2011.572035>.
- Jackson, S.E., Kirschbaum, C., Steptoe, A., 2016. Perceived weight discrimination and chronic biochemical stress: a population-based study using cortisol in scalp hair. *Obesity* 24, 2515–2521. <https://doi.org/10.1002/oby.21657>.
- Janssen, I., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Vollebergh, W., McKenzie, K., van Os, J., 2003. Discrimination and delusional ideation. *Br. J. Psychiatry* 182, 71–76. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.1.71>.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Bak, M., Hanssen, M., Vollebergh, W., de Graaf, R., van Os, J., 2004. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr. Scand.* 109, 38–45.
- Jaya, E.S., Lincoln, T.M., 2016. Social adversities and psychotic symptoms: a test of predictions derived from the social defeat hypothesis. *Psychiatry Res.* 245, 466–472. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.002>.
- Jongsma, H.E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., Seltén, J.-P., Turner, C., Arango, C., Tarricone, L., Berardi, D., Sanjuán, J., Tortelli, A., Llorca, P.-M., de Haan, L., Bobes, J., Bernardo, M., Santos, J.L., Arrojo, M., Del-Ben, C.M., Menezes, P.R., Velthorst, E., Murray, R.M., Rutten, B.P., Jones, P.B., van Os, J., Morgan, C., Kirkbride, J.B., 2017. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry* 75, 36–46. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554>.
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., 2012. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>.
- Kelleher, I., Keeley, H., Corcoran, P., Ramsay, H., Wasserman, C., Carli, V., Sarchiapone, M., Hoven, C., Wasserman, D., Cannon, M., 2013. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am. J. Psychiatry* 170, 734–741.
- Keshavan, M.S., DeLisi, L.E., Seidman, L.J., 2011. Early and broadly defined psychosis risk mental states. *Schizophr. Res.* 126, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.006.Early>.
- Kirkbride, J.B., Errazuriz, A., Croudace, T.J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., Murray, R.M., Jones, P.B., 2012. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7, e31660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660>.
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoludna, N., Dettenborn, L., 2009. Hair as a retrospective calendar of cortisol production: increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 34, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2008.08.024>.
- Konings, M., Bak, M., Hanssen, M., van Os, J., Krabbendam, L., 2006. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 55–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x>.
- Krkovic, K., Schlier, B., Lincoln, T., 2018. An experience sampling study on the nature of the interaction between traumatic experiences, negative affect in everyday life, and threat beliefs. *Schizophr. Res.* 201, 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.030>.
- Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, Á., Ortega, L., Moreno, I., Vilella, E., Martorell, L., Reynolds, R.M., Gutiérrez-Zotes, A., 2015. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J. Psychiatr. Res.* 60, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>.
- Lampert, T., Kroll, L.E., 2009. Die Messung des sozioökonomischen Status in sozialepidemiologischen Studien (The measurement of the socio economic status in socio-epidemiological studies). In: Richter, M., Hurrelmann, K. (Eds.), *Gesundheitliche Ungleichheit*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, pp. 309–334.
- Leccei, A., Decoster, J., De Hert, M., Derom, C., Jacobs, N., Menne-Lothmann, C., van Os, J., Thiery, E., Rutten, B.P.F., Wichers, M., van Winkel, R., 2019. Evidence that the association of childhood trauma with psychosis and related psychopathology is not explained by gene-environment correlation: a monozygotic twin differences approach. *Schizophr. Res.* 205, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.025>.
- Lincoln, T.M., Köther, U., Hartmann, M., Kempkensteffen, J., Moritz, S., 2015. Responses to stress in patients with psychotic disorders compared to persons with varying levels of vulnerability to psychosis, persons with depression and healthy controls. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 47, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.11.011>.
- Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>.
- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim, C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101293>.
- Miller, G.E., Chen, E., Zhou, E.S., 2007. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol. Bull.* 133, 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>.
- Mondelli, V., Dazzan, P., Gabilondo, A., Tournikioti, K., Walshe, M., Marshall, N., Schulze, K.K., Murray, R.M., McDonald, C., Pariante, C.M., 2008. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1004–1012. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2008.05.010>.
- Murri, M.B., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respingo, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., Amore, M., 2016. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 327–342.
- van Os, J., Rutten, B.P.F., Poulton, R., 2008. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr. Bull.* 34, 1066–1082. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn117>.
- Pruessner, M., Cullen, A.E., Aas, M., Walker, E.F., 2017. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: an update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 73, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>.
- Read, J., Fosse, R., Moskowitz, A., Perry, B., 2014. The traumatic neurodevelopmental model of psychosis revisited. *Neuropsychiatry* 4, 65–79. <https://doi.org/10.2217/np.13.89>.
- Romo-Navá, F., Hoogenboom, W.S., Pelavin, P.E., Alvarado, J.L., Bobrow, L.H., MacMaster, F.P., Keshavan, M., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2013. Pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 146, 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.024>.
- Schaefer, J.D., Moffitt, T.E., Arseneault, L., Danese, A., Fisher, H.L., Houts, R., Sheridan, M.A., Wertz, J., Caspi, A., 2018. Adolescent victimization and early-adult psychopathology: approaching causal inference using a longitudinal twin study to rule out noncausal explanations. *Clin. Psychol. Sci.* 6, 352–371. <https://doi.org/10.1177/2167702617741381>.
- Schatzberg, A.F., Keller, J., Tennakoon, L., Lembke, A., Williams, G., Kraemer, F.B., Sarginson, J.E., Lazzaroni, L.C., Murphy, G.M., 2014. HPA axis genetic variation, cortisol, and psychosis in major depression. *Mol. Psychiatry* 19, 220–227. <https://doi.org/10.1117/12.2008529>.
- Schenk, L., Bau, A.-M., Borde, T., Butler, J., Lampert, T., Neuhauser, H., Razum, O., Weilandt, C., 2006. Mindestindikatoren zur Erfassung des Migrationsstatus: Empfehlungen für die epidemiologische Praxis (A minimum of indicators for assessing migration status: Recommendations for the epidemiological code of practice). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 49, 853–860. <https://doi.org/10.1007/s00103-006-0018-4>.
- Schlier, B., Jaya, E.S., Moritz, S., Lincoln, T.M., 2015. The community assessment of psychotic experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: a validation of the German version of the CAPE. *Schizophr. Res.* 169, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.034>.
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S.J., Schimmelmann, B.G., Maric, N.P., Salokangas, R.K.R., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., 2015. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry* 30, 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>.

Author's Personal Copy

E. Söder et al. / Schizophrenia Research 212 (2019) 54–61

61

- Shah, J.L., Tandon, N., Howard, E.R., Mermon, D., Miewald, J.M., Montrose, D.M., Keshavan, M.S., 2015. Pituitary volume and clinical trajectory in young relatives at risk for schizophrenia. *Psychol. Med.* 45, 2813–2824. <https://doi.org/10.1017/S003329171500077X>.
- Shah, J.L., Tandon, N., Montrose, D.M., Mermon, D., Eack, S.M., Miewald, J., Keshavan, M.S., 2017. Clinical psychopathology in youth at familial high risk for psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 13, 297–303. <https://doi.org/10.1111/eip.12480>.
- Short, S.J., Stalder, T., Marceau, K.P., Entringer, S., Moog, N.K., Shirtcliff, E.A., Wadhwa, P.D., Buss, C., 2016. Correspondence between hair cortisol concentrations and 30-day integrated daily salivary and weekly urinary cortisol measures. *Psychoneuroendocrinology* 71, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2016.05.007>.
- Simmons, J.G., Badcock, P.B., Whittle, S.L., Byrne, M.L., Mundy, L., Patton, G.C., Olsson, C.A., Allen, N.B., 2016. The lifetime experience of traumatic events is associated with hair cortisol concentrations in community-based children. *Psychoneuroendocrinology* 63, 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2015.10.004>.
- Squires, E.C., McClure, H.H., Martinez, C.R., Eddy, J.M., Jiménez, R.A., Isiordia, L.E., Snodgrass, J.J., 2012. Diurnal cortisol rhythms among Latino immigrants in Oregon, USA. *J. Physiol. Anthropol.* 31, 19. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-31-19>.
- Stalder, T., Steudte, S., Miller, R., Skoluda, N., Dettenborn, L., Kirschbaum, C., 2012. Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology* 37, 602–610. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2011.08.007>.
- Steen, N.E., Tesli, M., Kähler, A.K., Methlie, P., Hope, S., Barrett, E.A., Larsson, S., Mork, E., Levås, K., Rossberg, J.I., Agartz, I., Melle, I., Djurovic, S., Lorentzen, S., Berg, J.P., Andreassen, O.A., 2010. SRD5A2 is associated with increased cortisol metabolism in schizophrenia spectrum disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 34, 1500–1506. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.08.013>.
- Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N., Verdoux, H., van Os, J., 2002. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol. Med.* 32, 347–358. <https://doi.org/10.1017/S0033291701005141>.
- Steudte, S., Kolassa, L.-T., Stalder, T., Pfeiffer, A., Kirschbaum, C., Elbert, T., 2011. Increased cortisol concentrations in hair of severely traumatized Ugandan individuals with PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1193–1200. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2011.02.012>.
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., Neale, M.C., 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1187–1192.
- Takahashi, T., Nakamura, K., Nishiyama, S., Furuichi, A., Ikeda, E., Kido, M., Nakamura, Y., Kawasaki, Y., Noguchi, K., Seto, H., Suzuki, M., 2013. Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 67, 540–548. <https://doi.org/10.1111/pcn.12093>.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008: 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr. Res.* 102, 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>.
- Thompson, K.N., Phillips, L.J., Komisaroff, P., Yuen, H.P., Wood, S.J., Pantelis, C., Velakoulis, D., Yung, A.R., McGorry, P.D., 2007. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J. Psychiatr.* Res. 41, 561–569. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.010>.
- Thomson, S., Koren, G., Fraser, L.-A., Rieder, M., Friedman, T.C., van Uum, S.H.M., 2010. Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 118, 133–138. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220771>.
- Trotta, A., Di Forti, M., Iyegbe, C., Green, P., Dazzan, P., Mondelli, V., Morgan, C., Murray, R.M., Fisher, H.L., 2015. Familial risk and childhood adversity interplay in the onset of psychosis. *Br. J. Psychiatry Open* 1, 6–13. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.000158>.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., Bental, R.P., 2012. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr. Bull.* 38, 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>.
- Vinokur, A.D., van Ryn, M., 1993. Social support and undermining in close relationships: their independent effects on the mental health of unemployed persons. *J. Pers. Soc. Psychol.* 65, 350–359.
- Walder, D.J., Faraone, S.V., Glatt, S.J., Tsuang, M.T., Seidman, L.J., 2014. Genetic liability, prenatal health, stress and family environment: risk factors in the Harvard Adolescent Family High Risk for Schizophrenia Study. *Schizophr. Res.* 157, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.015>.
- Walker, E.F., Diforio, D., 1997. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol. Rev.* 104, 667–685. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.4.667>.
- Walker, E.F., Mittal, V., Tessner, K., 2008. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 4, 189–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>.
- Walker, E.F., Trotman, H., Pearce, B.D., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cornblatt, B.A., Heiassen, R., Mathalon, D.H., Perkins, D.O., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Woods, S.W., 2013. Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biol. Psychiatry* 74, 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.016>.
- Wigman, J.T.W., van Winkel, R., Ormel, J., Verhulst, F.C., van Os, J., Vollebergh, W.A.M., 2012. Early trauma and familial risk in the development of the extended psychosis phenotype in adolescence. *Acta Psychiatr. Scand.* 126, 266–273. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01857.x>.
- van Winkel, R., Stefanis, N.C., Myin-Germeyns, I., 2008. Psychosocial stress and psychosis: a review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr. Bull.* 34, 1095–1105. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn101>.
- van Winkel, R., van Nierop, M., Myin-Germeyns, I., van Os, J., 2013. Childhood trauma as a cause of psychosis: linking genes, psychology, and biology. *Can. J. Psychiatr.* 58, 44–51. <https://doi.org/10.1177/070674371305800109>.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II, Handanweisung (Structured clinical interview for DSM-IV: Axis I and II). Hogrefe, Göttingen.
- Wolke, D., Sapouna, M., 2008. Big men feeling small: childhood bullying experience, muscle dysmorphia and other mental health problems in bodybuilders. *Psychol. Sport Exerc.* 9, 595–604. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2007.10.002>.
- Wood, S.J., Kennedy, D., Phillips, L.J., Seal, M.L., Yücel, M., Nelson, B., Yung, A.R., Jackson, G., McGorry, P.D., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2010. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage* 52, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.012>.
- Yildirim, O., Dogan, O., Semiz, M., Kilicli, F., 2011. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 65, 584–591. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02252.x>.

Anhang C: Studie III

Söder, E., Krkovic, K., & Lincoln, T. M. (2019). *The relevance of chronic stress for the acute stress reaction in people at elevated risk for psychosis*. Manuscript submitted for publication.

1 The relevance of chronic stress for the acute stress reaction in people at elevated risk for
2 psychosis

3 Eveline Söder¹, Katarina Krkovic¹, Tania M. Lincoln¹

4

5 ¹Universität Hamburg

6 Clinical Psychology and Psychotherapy, Institute of Psychology

7 Von-Melle-Park 5

8 20146 Hamburg, Germany

9

10

11 Author Note

12 There was no external funding for this study.

13

14

15

Word count: 4564

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

16 Abstract

17 Background: Theoretical models and empirical evidence suggest that alterations of the acute
18 stress reaction are a vulnerability indicator of psychosis. However, more studies are needed that use
19 laboratory stressors and a multimodal assessment of the stress reaction. Furthermore, it needs to be
20 clarified whether alterations of the acute stress reaction result from the chronic stress level. Methods: We
21 recruited participants at familial ($n=32$) and clinical risk ($n=43$) for psychosis and a low-risk control
22 group ($n=35$). We assessed their chronic stress level (self-report, hair cortisol concentrations) and self-
23 reported (subjective, affective, paranoia) as well as physiological (heart rate, skin conductance level,
24 cortisol) reactions to the Trier Social Stress Test. Results: The groups did not differ in their acute stress
25 reaction but both at-risk groups showed higher levels of self-reported chronic stress. Chronic stress
26 predicted changes in negative affect, paranoia and skin conductance level across all study groups.
27 Conclusions: We could not confirm that alterations of the acute stress reaction are an early vulnerability
28 indicator of psychosis and conclude that they might develop at a later time-point on the trajectory to
29 psychosis. The high chronic stress level of the at-risk groups might constitute an intermediate state that
30 increases the likelihood of altered stress reactions in later risk stages. To test this, future work needs to
31 investigate the temporal order between chronic stress levels, acute stress reactions and symptom
32 development across the psychosis continuum.

33 *Keywords:* risk for psychosis, psychosocial stressor, stress indicators, chronic stress

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

34 The relevance of chronic stress for the acute stress reaction in people at elevated risk for psychosis

35 **1. Introduction**

36 The assumption that stress leads to psychotic symptoms in vulnerable individuals is a
37 fundamental and well-studied hypothesis in psychosis research (e.g., Zubin & Spring 1977; Lincoln et al.
38 2009; Freeman & Garety 2014). The way people react to stressors is hypothesized to be part of this
39 vulnerability (e.g., Myin-Germeys & van Os 2007; Holtzmann et al. 2013). Since vulnerability manifests
40 before the onset of the disorder, this assumption can be tested by investigating the stress reaction in at-risk
41 groups for psychosis (ARP). Most commonly, psychosis risk states are determined according to
42 psychosis-specific symptoms (*clinical risk, CR*) or according to a close genetic relation to a person with a
43 psychotic disorder (*genetic or familial risk, FR*). There is indeed evidence that alterations of the stress
44 reaction exist in ARP compared to healthy controls (e.g., Veling et al. 2016b; Stewart et al. 2017; Vaessen
45 et al. 2019). The existing studies, however, show several limitations that should stimulate further research
46 in this field.

47 One of these limitations is that most studies have only investigated single stress indicators. This is
48 problematic because research suggests that alterations of the stress reaction in ARP differ depending on
49 which type of stress indicator is analyzed. In particular, studies using experimental stressors indicate
50 stronger self-reported and symptomatic stress responses in CR compared to healthy controls (Lincoln et
51 al., 2018, 2009; Minor and Cohen, 2010; Stewart et al., 2017; Veling et al., 2016). These findings are
52 substantiated by several experience sampling studies in CR (Klippel et al., 2017; Palmier-Claus et al.,
53 2012; van der Steen et al., 2017) and FR (Myin-Germeys et al., 2001). Also using experience sampling,
54 Vaessen et al. (2019) found a slower recovery concerning negative affect, tension and suspiciousness in
55 CR compared to healthy controls. In contrast, most studies found no alterations of the stress reaction for
56 indicators of the autonomic nervous system (ANS) such as heart rate (HR) and skin conductance level
57 (SCL) in ARP (Soliman et al. 2008; Castro et al. 2009; Pruessner et al. 2013; Abhishekh et al. 2014;
58 Lincoln et al. 2015; Counotte et al. 2017). Note, however, that Weintraub et al. (2019) found higher HR
59 during the recovery period after a social stressor in CR and FR compared to controls. To complicate

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

60 matters further, there is evidence for an attenuated, rather than increased, cortisol stress response
61 (Pruessner et al., 2013; Walter et al., 2018). These paradoxical alterations of the stress indicators call for
62 an explanation and also necessitate the inclusion of a multimodal stress assessment as a minimum
63 requirement for any study on stress reactions in ARP.

64 A second limitation of previous research is that few studies have used validated laboratory
65 stressors. In contrast to the experience sampling method (Palmier-Claus et al., 2012) or retrospective self-
66 report measures (e.g., Loewy et al. 2018), laboratory stressors have the advantage of exposing all
67 participants to the same stress conditions, hence increasing the comparability of the stress reaction
68 between participants. Furthermore, standardized laboratory settings allow for investigating how and when
69 stress levels return to baseline. This recovery period after a stressor has received little attention in former
70 studies although it is likely to be relevant to a better understanding of altered stress reactions in ARP.

71 A third limitation is that only few studies have accounted for the stress level that an individual
72 brings into the experiment (e.g., Pruessner et al. 2013). This is surprising as we can assume - be it from
73 everyday personal experience or from clinical experience - that the pre-existing stress level will have a
74 strong influence on the way this individual reacts to a stressor. Independent of psychosis, self-reported
75 chronic stress has been found to be associated with stronger self-reported stress reactions (Linninge et al.,
76 2018; Schlotz et al., 2011). In contrast, most studies do not find an influence of chronic stress on the ANS
77 stress indicators (Jönsson et al., 2015; Linninge et al., 2018). However, there is evidence for attenuated
78 cortisol responses under chronic stress (Jönsson et al., 2015; Tomiyama et al., 2011). Relevantly, studies
79 investigating chronic stress in ARP found elevated self-reported chronic stress levels in CR compared to
80 healthy controls (Millman et al., 2018; Schifani et al., 2018). At the physiological level, CR and FR both
81 show signs of chronic HPA axis hyperactivation (Carol and Mittal, 2015; Takahashi et al., 2013; Wood et
82 al., 2010). Bringing together the evidence for alterations of the acute cortisol reaction and chronic HPA
83 axis activation in psychotic disorders, Shah and Malla (2015) propose that attenuated cortisol stress
84 responses might represent an epiphenomenon of a chronic HPA axis hyperactivity. This is substantiated
85 by the findings of Pruessner et al. (2013) who report attenuated cortisol levels under stress in CR but also

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

86 found that this difference did not remain significant when chronic stress and years of education were
87 included as covariates in the analysis. Hence, elevated chronic stress levels are likely to explain the
88 alterations of the acute stress reaction in ARP and should therefore be taken into account.

89 In this study we tested the assumption that alterations of the acute stress reaction constitute an
90 independent vulnerability indicator of psychosis which is related to chronic stress levels. To this end, we
91 assessed the self-reported (subjective stress, negative affect, symptoms) and physiological (HR, SCL,
92 cortisol) response to a psychosocial stressor (the Trier Social Stress Test, TSST; Kirschbaum et al. 1993)
93 and the recovery from the stressor in CR, FR and low-risk controls (LR) along with indicators of the
94 participants' chronic stress levels (self-report, hair cortisol concentrations). We hypothesized:

- 95 1. (a) a stronger increase of the self-reported stress indicators, HR and SCL in response to the TSST,
96 (b) an attenuated cortisol stress response to the TSST, and (c) a slower recovery to baseline after
97 the TSST for all stress indicators in CR and FR compared to LR.
- 98 2. a higher level of chronic stress in CR and FR compared to LR.
- 99 3. an association between higher chronic stress and (a) a stronger increase of the self-reported stress
100 indicators, HR and SCL in response to the TSST, (b) an attenuated cortisol stress response to the
101 TSST, and (c) a slower recovery to baseline after the TSST for all stress indicators.
- 102 4. the group differences in the TSST response and recovery to no longer be significant after chronic
103 stress has been taken into account.

104

105

2. Method

2.1 Sample

107 We conducted a sample size calculation with G*Power (Faul et al., 2009) for a repeated measures
108 ANOVA with three groups and at least four measurement time-points with a sphericity correction of 0.7,
109 a power of .9, and $\alpha < .05$. Assuming small to medium effect sizes ($f = .20$) the calculation yielded a
110 minimum sample size of 87 participants. In order to account for drop-out and missing data, we opted for
111 an approximately 25% larger sample. To recruit the participants, we placed advertisements online, in

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

112 public buildings and in support groups for relatives of psychiatric service users. Individuals were eligible
113 as FR if they had a first-degree relative (either parent, sibling or child) with a psychotic disorder. CR were
114 required to have subclinical psychotic-like experiences, scoring ≥ 9.0 on the positive symptoms subscale
115 of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE; Stefanis et al. 2002) and thus scoring
116 higher than 50% of the individuals from a large community sample (Schlier et al., 2015). Participants in
117 the low-risk control group (LR) were required to have no mental disorder and to score < 9.0 on the
118 positive symptom subscale of the CAPE. Common eligibility criteria for all participants were hair length
119 ≥ 3 cm, age between 18 and 65 years, good German language skills, and a body mass index (BMI) ≤ 35 .
120 Exclusion criteria for all participants were current pregnancy, any psychotic or neurological disorder,
121 endocrine and coronary heart diseases as well as current use of antipsychotics, glucocorticoids or cardiac
122 medication.

123 The final sample size amounted to $N=110$ (FR: $n=32$; CR: $n=43$; LR: $n=35$). The baseline and
124 demographic characteristics are displayed in Table 1. Within the CR sample, 6 participants had depressive
125 disorders, 2 had bipolar disorders, 2 fulfilled criteria for social phobia, 1 for hypochondria, 1 for bulimia
126 nervosa and 4 CR participants had specific phobias. In the FR sample, 5 participants were diagnosed with
127 depressive disorders, 2 with specific phobias and 1 with a bipolar disorder.

128

129 **2.2 Procedure**

130 The study was part of a larger project which was approved by the local ethics committee and was
131 conducted at the Universität Hamburg. Within the framework of this project, a manuscript has already
132 been published on potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis (Söder et al., 2019). Potential
133 participants were first screened to meet the selection criteria in a short telephone interview. Next, they
134 were invited for a baseline assessment: They provided informed consent, completed a battery of self-
135 report questionnaires (see below) and provided a hair sample. To assess or rule out Axis-I mental
136 disorders, the participants took part in a Structured Clinical Interview for DSM-IV, axis I (SCID-I;
137 Wittchen et al. 1997). A second session was then scheduled to take place within seven days after the first

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

138 session. It was conducted between 14.00 pm and 20.00 pm and all participants were requested to not
139 smoke, eat or drink caffeine at least two hours before the second session started. In the second session, the
140 participants took part in the TSST (Kirschbaum et al., 1993), a standardized socio-evaluative laboratory
141 stressor that takes around 15 minutes and reliably produces changes in a wide range of physiological and
142 self-reported stress parameters (Allen et al., 2014). It started with a preparation period (3 minutes),
143 followed by a fictitious job application speech (5 minutes) and a mental arithmetic task (subtraction; 5
144 minutes) in front of a panel in white lab coats (one female and one male member). Throughout this
145 procedure, a video camera was pointed at the participants. After the TSST, the participants were led to a
146 quiet room and were instructed to relax for a period of 60 minutes. Figure 1 depicts an overview of the
147 TSST session. At the end of the relaxation period, the participants were debriefed and compensated with
148 10€/hour.

149

150 **2.3 Measures of psychopathology**

151 The SCID-I (Wittchen et al., 1997) assesses clinical symptoms of axis-I disorders. It shows good
152 inter-rater reliability (Lobbestael et al., 2011) and better diagnostic accuracy than routine psychiatric
153 diagnoses (Basco et al., 2000).

154 The CAPE (Stefanis et al. 2002; German version validated by Schlier et al. 2015) measures the
155 lifetime frequency of psychotic-like experiences (positive, negative, and depressive symptoms). The items
156 are self-rated on 4-point Likert scales between *never* and *almost always*. The CAPE has acceptable
157 factorial validity (Schlier et al., 2015), acceptable to good construct validity (Konings et al., 2006; Schlier
158 et al., 2015; Stefanis et al., 2002) and acceptable reliabilities (test-retest reliability: $\beta=.71-.78$, interrater
159 reliability: $r=0.62-0.64$; Konings et al. 2006)

160 The Symptom Checklist, short version (SCL-K-9; Klaghofer & Brähler 2001) is a unidimensional
161 short version of the SCL-90-R (Derogatis, 1983) that assesses general psychopathology. It consists of
162 nine items which are rated on 5-point Likert scales and refer to the last week. The checklist shows good

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

163 internal consistency (Cronbach's $\alpha=.87$; Klaghofer & Brähler 2001; Müller et al. 2010) and good
164 concurrent validity (Klaghofer & Brähler, 2001).

165

166 2.4 Assessment of sociodemographic characteristics

167 We collected information on the participants' age, gender, educational level, BMI, oral
168 contraceptives use and smoking habits. Oral contraceptives use and smoking habits were assessed as
169 dichotomous variables, the educational level ranged between 1 (no school leaving certificate) and 6
170 (qualification for university entrance).

171

172 2.5 Assessment of chronic stress.

173 Self-reported chronic stress was assessed by the screening scale of the Trier Inventory for the
174 Assessment of Chronic Stress (TICS; Schulz & Schlotz 1999; Schulz et al. 2004). The TICS comprises 12
175 items on worries, work overload, lack of social recognition, excessive work demand, and social overload
176 throughout the last three months, which are rated on a 5-point Likert scale ranging between *never and*
177 *very frequent* (total score: 0-48). The screening scale shows excellent internal consistency (Cronbach's
178 $\alpha=.91$) and good split-half reliability ($r=.88$; Petrowski et al. 2012)

179 Physiological chronic stress was determined by hair cortisol concentrations from hair samples
180 that had a minimum diameter of 3 cm and were collected at the posterior vertex of the scalp. Similar to
181 the reference period of self-reported chronic stress we aimed to assess the hair cortisol concentrations of
182 the last three months. Based on average growth rates of 1 cm/month (Wennig, 2000) we used the 3 cm
183 next to the scalp. The Dresden LabService GmbH (Prof. Dr. Clemens Kirschbaum laboratory in Dresden,
184 Germany) carried out the hair cortisol analysis by using immunoassays with chemiluminescence
185 detection. The intraassay and interassay coefficient of variance of this assay is below 8%. Details of the
186 procedure can be retrieved from (Kirschbaum et al., 2009).

187

188 2.6 Assessment of the acute stress reaction.

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

189 Throughout the TSST session, we assessed five indicators of the acute stress reaction and
190 paranoid symptoms. The self-reported stress indicators (subjective stress, negative affect) and paranoid
191 symptoms were assessed at five time-points. The HR data and the SCL data were measured continuously
192 throughout the session and were divided into eight phases, whereas saliva samples were taken at four
193 time-points. Figure 1 gives an overview of the assessments.

194 **2.6.1 Subjective stress.** We used four questions to assess the stress experience (stress, relaxation,
195 controllability and helplessness; based on Gaab et al. 2003), (e.g., “The situation stresses me”). Items
196 were rated on visual analogue scales ranging from 0 (*not at all*) to 10 (*very much*). We reversed the scores
197 of two items (relaxation, controllability) so that higher values reflect higher stress experience, before
198 calculating the average score. Inspection of the scale reliability showed an internal consistency of
199 $\alpha = .42-.65$ for the different time-points which is usually considered to be very low (e.g., Bland & Altman
200 1997).

201 **2.6.2 Negative affect.** Momentary experience of anxiety, anger, sadness and shame were assessed
202 on visual analogue scales ranging from 0 (*I strongly disagree*) to 10 (*I strongly agree*; Stemmler et al.
203 2001). For each emotion, four adjectives were used to describe the emotion (e.g., anger: angry, annoyed,
204 mad, sore). We calculated a mean score of the four items. The internal consistency ranged between $\alpha = .74$
205 and $\alpha = .86$ for the five assessment time-points and can be considered as satisfactory (e.g., Bland & Altman
206 1997).

207 **2.6.3 Paranoia.** Symptoms of paranoia were assessed with the state adapted and change sensitive
208 short version of the Paranoia Checklist that was developed for the purpose of experimental and
209 experience sampling studies (Schlier et al. 2016; see Freeman et al. 2005 for the original version). This
210 version consists of five items (e.g., “Other people laugh at me”) which are rated on visual analogue scales
211 according to how much they apply to the individual in the current moment between 0 (*not at all*) and 10
212 (*very much*). The scale has been shown to have good internal consistency ($\alpha = .83$; Schlier et al. 2016).

213 **2.6.4 HR and SCL.** We used a portable electrocardiogram device (NeXus-10 MKII, MindMedia)
214 to assess mean HR beats per minute (sampling rate: 256 samples/sec) and SCL (sampling rate: 32

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

215 samples/sec). Three electrodes were attached to the thorax to measure HR and Ag/AgCl electrodes were
216 used to assess SCL at the medial phalanx of the index and middle finger (non-dominant hand). We
217 preprocessed the data using Biotrace (version V2014A, Mind Media): As depicted in Figure 1, we defined
218 seven 10-minute intervals (t1: pre-TSST; t3 – t8: recovery period) and one 15-minute interval (t2: during
219 the TSST). Following Boucsein (2012), we applied a range correction to the mean SCL using the
220 individuals SCL minimum and maximum, $SCL_{corrected} = (SCL_i - SCL_{min}) / (SCL_{max} - SCL_{min})$. The HR was
221 calculated with Kubios Premium (version 3.02). An automatic artifact correction was applied in the case
222 of irregular ECG signals.

223 **2.6.5 Salivary cortisol.** Saliva samples were collected with a saliva collection device (Salivette
224 ®, Sarstedt, Germany). Immediately after the session, the samples were refrigerated at -50°C until the
225 data analysis. The salivary cortisol concentration was analyzed with a luminescence assay (IBL) by the
226 laboratory of Prof. Dr. Lars Schwabe, Universität Hamburg.

227

2.7 Statistical analyses

229 We used IBM SPSS (version 25; IBM Corp., Armonk, NY) for all statistical analyses. To test
230 hypothesis 1, we used repeated-measures ANOVAs. Due to the unequal number of measurement time-
231 points of the acute stress indicators (see Figure 1), we conducted separate analyses for each stress
232 indicator (within-subject variable) with group (CR, FR, LR) as between-subject factor. Greenhouse-
233 Geisser correction was used due to violation of the sphericity assumption. To test hypothesis 2, we
234 conducted univariate ANOVAs with group as between-subject factor and the TICS score and hair cortisol
235 concentrations as dependent variables. Furthermore, we used repeated measures ANOVAs to test the
236 effect of chronic stress (TICS score, hair cortisol concentrations) on changes of the acute stress indicators
237 throughout the experimental session (hypothesis 3). Significant results of these analyses (hypothesis 1-3)
238 were followed up using planned contrasts. Hypothesis 1 had to be confirmed as a precondition for
239 hypothesis 4. Age, gender, BMI, smoking (yes/no) and contraceptives use were considered as covariates

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

240 for all physiological analyses. They were included in the final analyses if they significantly influenced the
241 dependent variable.

242

243 2.8 Missing and excluded data

244 Five questionnaires contained a small percentage of missing values (CAPE: 0.35%; Paranoia
245 Checklist: 0.15%; TICS: 0.23%; stress experience scale: 0.09%; SCL-K-9: 0.30%). We replaced these by
246 the mean of the participants' remaining item values for the respective scale.

247 Several participants had to be excluded from the analyses of the physiological data due to
248 completely missing or insufficient data (SCL: $n=1$; mean HR: $n=3$) as well as due to cardiovascular ($n=1$)
249 or corticosteroid ($n=1$) medication, which had not been mentioned in the telephone screening prior to
250 participation. From the remaining sample, some participants showed missing measurement phases or
251 time-points (range from 1 – 3) due to technical problems (HR: $n=1$, SCL: $n=2$) or missing saliva samples
252 ($n=3$). These values were replaced using the expectation maximization method in SPSS. We used the
253 baseline sociodemographic characteristics (age, gender, education, BMI, oral contraceptives use, smoking
254 habits) and clinical variables (all three CAPE subscales, SCL-K-9 score) as well as the remaining time-
255 points of the variable in question to impute the missing values. The final sample size amounted to $n=106$
256 for the HR analyses, to $n=109$ for the SCL analyses and to $n=109$ for the salivary cortisol and hair cortisol
257 analyses.

258

259 3. Results**260 3.1 Changes of the stress indicators throughout the TSST session**

261 All stress indicators changed significantly throughout the TSST session, $F \geq 55.28$, $p < .001$,
262 $\eta^2_{\text{partial}} \geq .34$. Post-hoc pairwise comparisons of the time-points showed that all stress indicators had
263 significantly higher values at t2 (during or immediately after the TSST) than at all other time-points. At
264 the end of the recovery period, only the SCL remained significantly elevated compared to the baseline
265 level.

266

267 **3.2 Hypothesis 1: Group differences in TSST response and recovery**

268 As can be seen in Table 2, there was no significant group*time interaction for any of the stress
269 indicators. However, there was a significant group effect for negative affect and for paranoia: CR showed
270 overall higher values of both paranoia and negative affect than LR ($p = .01$), and higher levels of paranoia
271 than FR ($p = .03$). LR and FR did not differ in either of the indicators (negative affect: $p = .08$; paranoia: p
272 $> .99$). There was no significant group effect for any of the other stress indicators. Changes over time per
273 group for all stress indicators are depicted in the supplementary material (see Figure S1).

274

275 **3.3 Hypothesis 2: Group differences in chronic stress**

276 The univariate ANOVAs revealed a significant group difference in self-reported chronic stress.
277 Both risk groups had higher TICS scores than LR, $F(2, 107) = 12.70, p < .001, \eta^2_{\text{partial}} = .19$ (CR: $p < .001$, FR:
278 $p = .01$) but did not differ from each other ($p = .21$). There was no significant group difference for hair
279 cortisol concentrations, $F(2, 106) = 1.35, p = .26, \eta^2_{\text{partial}} = .02$. Means and standard deviations of both chronic
280 stress measures are depicted in Table 1.

281

282 **3.4 Hypothesis 3: Chronic stress as a predictor of TSST response and recovery**

283 As can be seen in Table 3, the TICS score predicted changes in negative affect (TICS*time
284 interaction effect) and was also positively associated with the overall level of negative affect. Follow-up
285 analyses revealed that lower self-reported chronic stress was associated with a smaller increase in
286 negative affect from t1 to t2, $F(1, 108) = 4.66, p = .03, \eta^2_{\text{partial}} = .04$, and with a smaller decrease in negative
287 affect from t3 to t4, $F(1, 108) = 4.01, p = .048, \eta^2_{\text{partial}} = .04$ (see Figure 2A). No significant TICS*time
288 interaction was found for any of the other stress indicators.

289 Hair cortisol concentrations predicted changes in paranoia and SCL as indicated by a significant
290 hair cortisol*time interaction (see Table 3). Follow-up repeated contrasts showed that higher hair cortisol
291 concentrations were associated with a stronger increase in paranoia from t1 to t2, $F(1, 106) = 4.92, p = .03$,

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

292 $\eta^2_{\text{partial}} = .04$ and a stronger decrease from t2 to t3, $F(1,106) = 5.42, p = .02, \eta^2_{\text{partial}} = .05$ (see Figure 2B). The
293 prediction of hair cortisol concentrations on changes in SCL were not statistically significant in follow-up
294 repeated contrasts, $F(1,105) \leq 3.27, p \geq .07, \eta^2_{\text{partial}} \leq .03$. However, as can be seen in Figure 2C,
295 following up this effect graphically showed a less pronounced SCL recovery for participants with higher
296 hair cortisol concentrations compared to individuals with lower hair cortisol concentrations. No
297 significant hair cortisol*time interaction was found for any of the other stress indicators.

298

299 **3.5 Hypothesis 4: The influence of chronic stress on potential group differences in TSST response** 300 **and recovery**

301 Since we did not find significant group*time interactions for any of the stress indicators, the precondition
302 for testing hypothesis 4 was not fulfilled. Therefore, we did not conduct any analyses relating to
303 hypothesis 4.

304

305 **3.6 Additional analyses due to methodological issues**

306 Since the stress experience scale showed a low internal consistency at all measurement time-
307 points, we reanalyzed the data using the individual items. The single item analyses and the analysis with
308 the complete 4-item scale did not differ concerning the significance of the results. Furthermore, we
309 repeated the analyses without imputation of missing values, which did not change the results.

310

311 **4. Discussion**

312 We compared two at-risk for psychosis groups (CR and FR) to a low-risk control group regarding
313 their reaction to an acute stressor and their chronic stress levels. We found similar stress reactions in the
314 three groups. This is at odds with results of previous studies that found alterations of the acute stress
315 reaction in ARP compared to healthy controls (e.g., Pruessner et al. 2013; Lincoln et al. 2018) and speaks
316 against our initial assumption that alterations of the stress reaction constitute a vulnerability indicator of
317 psychosis. However, most of the former studies used the stricter ultra-high risk criteria (Yung et al., 2005,

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

318 1996). As can be seen in Figure S1, there were observable tendencies towards stronger affective reactions
319 in both risk groups and towards stronger paranoid reactions in CR which, however, did not reach
320 significance. Stronger alterations might develop later on the trajectory to psychosis.

321 We could confirm previous evidence of higher self-reported chronic stress in CR and also found
322 first evidence for higher self-reported chronic stress in FR compared to LR. The non-significant group
323 differences in hair cortisol concentrations (tendency for higher hair cortisol concentrations in both risk
324 groups) had a small effect size ($\eta^2_{\text{partial}} = .02$). New meta analyses on chronic HPA axis hyperactivation in
325 ARP report a considerable heterogeneity between studies (Chaumette et al., 2016; Walter et al., 2016) but
326 in total point to small ($g=0.16 - g=0.25$; Saunders et al. 2018; Walter et al. 2016) or medium effect sizes
327 ($g=0.59$; Chaumette et al. 2016). This indicates that overall the effect of HPA axis hyperactivation in ARP
328 is of rather small magnitude. Much larger samples (N around 500 to over 1000 participants) are required
329 so as to reliably detect small effect sizes. Large-scale multicenter studies would be helpful to obtain such
330 samples in order to further pursue the question of HPA axis hyperactivation in ARP.

331 Furthermore, we found that chronic stress was predictive of the acute stress reaction across all
332 subgroups. More precisely, higher self-reported chronic stress predicted a more pronounced stress
333 response and recovery in negative affect. Hair cortisol concentrations predicted a more pronounced
334 response and recovery in state paranoia as well as a less pronounced recovery of the SCL. These findings
335 indicate that chronic stress might constitute an intermediate step between prior adverse experiences (e.g.,
336 Veling *et al.* 2016a) and/or stress sensitive genotypes (e.g., Lovallo et al. 2017) in ARP and later
337 alterations of the stress reaction. This is in accordance with theoretical models that propose biological
338 processes, such as HPA axis hyperactivation, to be involved in the formation of altered stress reactions in
339 psychosis (Myin-Germeys and van Os, 2007; van Winkel et al., 2008; Walker et al., 2008). Our results
340 indicate that the mechanism might not only operate at the physiological level but that self-reported
341 chronic stress is also a relevant - and possibly causal - factor for the acute stress reaction. Two issues need
342 to be noted however: Firstly, the specific selection of participants for the study groups may have biased
343 the association between chronic stress and the acute stress reaction. Secondly, we are not able to draw

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

344 conclusions on the causality of the relationship between chronic stress and the acute stress reaction due to
345 a cross-sectional design. Different to our assumption that chronic stress influences the acute stress
346 reaction, McEwen (1998) has suggested the reverse causation, i.e. that alterations of the acute stress
347 reaction (e.g. prolonged responses) may have a cumulative and potentially harmful effect in the long run.
348 Since this is also an intuitive explanation, future research should test the temporal pathway of the
349 association and potential cumulative effects of altered stress reactions over time.

350 In almost all analyses, the results were similar for CR and FR. This could indicate that different
351 pathways (more genetic versus putatively more environmental) lead to the same phenomenological state.
352 Apart from that, however, higher self-reported chronic stress in FR could also result from a gene-
353 environment correlation (van Winkel et al., 2013) because elevated exposure to stressors has also been
354 observed in both CR (Fusar-Poli et al., 2017) and FR (e.g., Cullen et al. 2014; Walder et al. 2014). Also,
355 we cannot exclude the possibility of genetic risk in CR.

356

357 5. Conclusion and outlook

358 We could not confirm the hypothesis that altered stress reactions are an early vulnerability
359 indicator of psychosis. This does not exclude the possibility that the alteration might develop in more
360 severe risk stages. Since chronic stress was present in early risk stages and was also associated with the
361 acute stress reaction, it might represent an intermediate state leading to later alterations of the stress
362 reactions. This assumption fits into theoretical models but has received little attention in the empirical
363 literature so far. We advise future studies on stress reactions in ARP to compare different stages of risk
364 and to incorporate measures of chronic stress in order to further specify its role for altered stress reactions.

365

366 Acknowledgment

367 We thank the students who were involved in recruiting and acquiring the data. Additionally, we
368 thank all participants for contributing to this study.

369

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

370 **Conflicts of Interest**

371 The authors declare to have no conflict of interest.

372

373 **Financial support**

374 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial,

375 or not-for-profit sectors.

376

377 **Ethical standards**

378 The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards

379 of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki

380 Declaration of 1975, as revised in 2008.

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
- References
- Abhishekh, H.A., Kumar, N.C., Thirthalli, J., Chandrashekar, H., Gangadhar, B.N., Sathyaprabha, T.N., 2014. Prolonged reaction to mental arithmetic stress in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 8, 137–142. <https://doi.org/10.3371/CSRP.ABKU.022213>
- Allen, A.P., Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G., 2014. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38, 94–124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.005>
- Basco, M.R., Bostic, J.Q., Davies, D., Rush, A.J., Witte, B., Hendrickse, W., Barnett, V., 2000. Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *Am. J. Psychiatry* 157, 1599–1605.
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1997. Cronbach's alpha. *Br. Med. J.* 314, 572.
- Boucsein, W., 2012. *Electrodermal activity*, 2nd ed. Springer US, New York.
- Carol, E.E., Mittal, V.A., 2015. Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 57, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.018>.
- Castro, M.N., Vigo, D.E., Chu, E.M., Fahrer, R.D., de Achával, D., Costanzo, E.Y., Leiguarda, R.C., Nogués, M., Cardinali, D.P., Guinjoan, S.M., 2009. Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 109, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.026>
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B.P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T.M., Krebs, M.O., 2016. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.007>
- Counotte, J., Pot-Kolder, R., van Roon, A.M., Hoskam, O., van der Gaag, M., Veling, W., 2017. High psychosis liability is associated with altered autonomic balance during exposure to virtual reality social stressors. *Schizophr. Res.* 184, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.025>

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 407 Cullen, A.E., Zunszain, P.A., Dickson, H., Roberts, R.E., Fisher, H.L., Pariante, C.M., Laurens, K.R.,
408 2014. Cortisol awakening response and diurnal cortisol among children at elevated risk for
409 schizophrenia: Relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendocrinology* 46, 1–
410 13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.010>
- 411 Derogatis, L., 1983. SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual II for the revised version
412 and other instruments of the psychopathology rating scale series. Clinical Psychometric Research,
413 Inc, Towson.
- 414 Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.-G., 2009. Statistical power analyses using G*Power 3.1:
415 Tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods* 41, 1149–60.
416 <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- 417 Freeman, D., Garety, P., 2014. Advances in understanding and treating persecutory delusions: A review.
418 *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 49, 1179–1189. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0928-7>
- 419 Freeman, D., Garety, P.A., Bebbington, P.E., Smith, B., Rollinson, R., Fowler, D., Kuipers, E., 2005.
420 Psychological investigation of the structure of paranoia in a non-clinical population. *Br. J.*
421 *Psychiatry* 186, 427–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.427>
- 422 Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-
423 Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M.J., Galderisi, S., Balottin, U., Ricca, V., McGuire,
424 P., 2017. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for
425 psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur. Psychiatry* 40, 65–75.
- 426 Gaab, J., Blättler, N., Menzi, T., Pabst, B., Stoyer, S., Ehlert, U., 2003. Randomized controlled evaluation
427 of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in
428 healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 28, 767–779. [https://doi.org/10.1016/S0306-](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00069-0)
429 [4530\(02\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00069-0)
- 430 Holtzmann, C.W., Trotman, H.D., Goulding, S.M., Ryan, A.T., Macdonald, A.N., Shapiro, D.I.,
431 Brasfield, J.L., Walker, E.F., 2013. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of
432 psychosis. *Neuroscience* 249, 172–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.017>.STRESS

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 433 Jönsson, P., Österberg, K., Wallergård, M., Marie, Å., Helene, A., Johansson, G., Karlson, B., 2015.
434 Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress.
435 *Physiol. Behav.* 151, 327–337. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.020>
- 436 Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., Hellhammer, D.H., 1993. The ‘Trier Social Stress Test’: A tool for
437 investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–
438 81.
- 439 Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., Dettenborn, L., 2009. Hair as a retrospective calendar of cortisol
440 production: Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy.
441 *Psychoneuroendocrinology* 34, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.024>
- 442 Klaghofer, R., Brähler, E., 2001. Konstruktion und Teststatistische Prüfung einer Kurzform der SCL-90-
443 R [Construction and test statistical evaluation of a short version of the SCL-90-R]. *Zeitschrift für*
444 *Klin. Psychol. Psychiatr. und Psychother.* 49, 115–124.
- 445 Klippel, A., Myin-Germeys, I., Chavez-Baldini, U., Preacher, K.J., Kempton, M., Valmaggia, L., Calem,
446 M., So, S., Beards, S., Hubbard, K., Gayer-anderson, C., Onyejiaka, A., Wichers, M., Mcguire, P.,
447 Murray, R., Garety, P., Os, J. Van, Wykes, T., Morgan, C., Reininghaus, U., 2017. Modeling the
448 interplay between psychological processes and adverse, stressful contexts and experiences in
449 pathways to psychosis: An experience sampling study. *Schizophr. Bull.* 43, 302–315.
450 <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw185>
- 451 Konings, M., Bak, M., Hanssen, M., van Os, J., Krabbendam, L., 2006. Validity and reliability of the
452 CAPE: A self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general
453 population. *Acta Psychiatr. Scand.* 114, 55–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00741.x>
- 454 Lincoln, T.M., Köther, U., Hartmann, M., Kempkensteffen, J., Moritz, S., 2015. Responses to stress in
455 patients with psychotic disorders compared to persons with varying levels of vulnerability to
456 psychosis, persons with depression and healthy controls. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 47, 92–
457 101. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.11.011>
- 458 Lincoln, T.M., Peter, N., Schäfer, M., Moritz, S., 2009. Impact of stress on paranoia: An experimental

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 459 investigation of moderators and mediators. *Psychol. Med.* 39, 1129–1139.
- 460 <https://doi.org/10.1017/S0033291708004613>
- 461 Lincoln, T.M., Sundag, J., Schlier, B., Karow, A., 2018. The relevance of emotion regulation in
462 explaining why social exclusion triggers paranoia in individuals at clinical high risk of psychosis.
463 *Schizophr. Bull.* 44, 757–767. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx135>
- 464 Linninge, A.C., Peter, J., Bolinsson, H., Onning, G., 2018. Effects of acute stress provocation on cortisol
465 levels, zonulin and inflammatory markers in low- and high-stressed men. *Biol. Psychol.* 138, 48–55.
466 <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.013>
- 467 Lobbetael, J., Leurgans, M., Arntz, A., 2011. Inter-rater reliability of the structured clinical interview for
468 DSM-IV axis I disorders (SCID I) and axis II disorders (SCID II). *Clin. Psychol. Psychother.* 18,
469 75–79. [https://doi.org/Doi 10.1002/Cpp.693](https://doi.org/Doi%2010.1002/Cpp.693)
- 470 Loewy, R.L., Corey, S., Amirfathi, F., Dabit, S., Fulford, D., Pearson, R., Hua, J.P.Y., Schlosser, D.,
471 Stuart, B.K., Mathalon, D.H., Vinogradov, S., 2018. Childhood trauma and clinical high risk for
472 psychosis. *Schizophr. Res.* 205, 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.003>
- 473 Lovallo, W.R., Enoch, M., Sorocco, K.H., Andrea, S., Acheson, A., Cohoon, A.J., Hodgkinson, C.A.,
474 2017. Joint impact of early life adversity and COMT Val158Met (rs4680) genotypes on the adult
475 cortisol response to psychological stress. *Psychosom. Med.* 79, 631–637.
476 <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000481>.
- 477 McEwen, B.S., 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *N. Engl. J. Med.* 338, 171–179.
478 <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- 479 Millman, Z.B., Pitts, S.C., Thompson, E., Kline, E.R., Demro, C., Weintraub, M.J., DeVlyder, J.E.,
480 Mittal, V.A., Reeves, G.M., Schiffman, J., 2018. Perceived social stress and symptom severity
481 among help-seeking adolescents with versus without clinical high-risk for psychosis. *Schizophr.*
482 *Res.* 192, 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.002>
- 483 Minor, K.S., Cohen, A.S., 2010. Affective reactivity of speech disturbances in schizotypy. *J. Psychiatr.*
484 *Res.* 44, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.06.005>

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 485 Müller, J.M., Postert, C., Beyer, T., Furniss, T., Achtergarde, S., 2010. Comparison of eleven short
486 versions of the Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) for use in the assessment of general
487 psychopathology. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 32, 246–254. [https://doi.org/10.1007/s10862-](https://doi.org/10.1007/s10862-009-9141-5)
488 [009-9141-5](https://doi.org/10.1007/s10862-009-9141-5)
- 489 Myin-Germeys, I., van Os, J., 2007. Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to
490 psychosis. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 409–424. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.09.005>
- 491 Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J.E., Stone, A.A., Delespaul, P.A., 2001. Emotional reactivity to
492 daily life stress in psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 1137–44.
493 <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.12.1137>
- 494 Palmier-Claus, J.E., Dunn, G., Lewis, S.W., 2012. Emotional and symptomatic reactivity to stress in
495 individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Psychol. Med.* 42, 1003–1012.
496 <https://doi.org/10.1017/S0033291711001929>
- 497 Petrowski, K., Paul, S., Albani, C., Brähler, E., 2012. Factor structure and psychometric properties of the
498 Trier Inventory for Chronic Stress (TICS) in a representative German sample. *BMC Med. Res.*
499 *Methodol.* 12, 42.
- 500 Pruessner, M., Bécharde-Evans, L., Boeckstyn, L., Iyer, S.N., Pruessner, J.C., Malla, A.K., 2013.
501 Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for
502 psychosis. *Schizophr. Res.* 146, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.019>
- 503 Saunders, T.S., Mondelli, V., Cullen, A.E., 2018. Pituitary volume in individuals at elevated risk for
504 psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.*
505 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.026>
- 506 Schifani, C., Tseng, H.-H., Kenk, M., Tagore, A., Kiang, M., Wilson, A.A., Houle, S., Rusjan, P.M.,
507 Mizrahi, R., 2018. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk
508 for psychosis. *Brain* 141, 2213–2224. <https://doi.org/10.1093/brain/awy133>
- 509 Schlier, B., Jaya, E.S., Moritz, S., Lincoln, T.M., 2015. The Community Assessment of Psychic
510 Experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: A validation of the German

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 511 version of the CAPE. *Schizophr. Res.* 169, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.034>
- 512 Schlier, B., Moritz, S., Lincoln, T.M., 2016. Measuring fluctuations in paranoia: Validity and
513 psychometric properties of brief state versions of the Paranoia Checklist. *Psychiatry Res.* 241, 323–
514 332. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.002>
- 515 Schlotz, W., Yim, I.S., Zoccola, P.M., Jansen, L., Schulz, P., 2011. The Perceived Stress Reactivity Scale:
516 Measurement invariance, stability, and validity in three countries. *Psychol. Assess.* 23, 80–94.
517 <https://doi.org/10.1037/a0021148>
- 518 Schulz, P., Schlotz, W., 1999. The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress (TICS): Scale
519 construction, statistical testing, and validation of the scale work overload. *Diagnostica* 45, 8–19.
- 520 Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P., 2004. *Trierer Inventar zum chronischen Stress: TICS*. Hogrefe,
521 Göttingen.
- 522 Shah, J.L., Malla, A.K., 2015. Much ado about much: Stress, dynamic biomarkers and HPA axis
523 dysregulation along the trajectory to psychosis. *Schizophr. Res.* 162, 253–260.
524 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.010>
- 525 Söder, E., Clamor, A., Lincoln, T.M., 2019. Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA
526 axis hyperactivation in risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 212, 54–61.
527 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.012>
- 528 Soliman, A., O'Driscoll, G.A., Pruessner, J., Holahan, A.L. V., Boileau, I., Gagnon, D., Dagher, A., 2008.
529 Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: A [¹¹C] raclopride PET study.
530 *Neuropsychopharmacology* 33, 2033–2041. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301597>
- 531 Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N.,
532 Verdoux, H., van Os, J., 2002. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the
533 general population. *Psychol. Med.* 32, 347–358. <https://doi.org/10.1017/S0033291701005141>
- 534 Stemmler, G., Heldmann, M., Pauls, C.A., Scherer, T., 2001. Constraints for emotion specificity in fear
535 and anger: The context counts. *Psychophysiology* 38, 275–291.
536 <https://doi.org/10.1017/S0048577201991668>

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 537 Stewart, C., Rogers, F., Pilch, M., Stewart, I., Barnes-holmes, Y., Westermann, S., 2017. The effect of
538 social exclusion on state paranoia and explicit and implicit self-esteem in a non-clinical sample. *J.*
539 *Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 57, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2017.04.001>
- 540 Takahashi, T., Nakamura, K., Nishiyama, S., Furuichi, A., Ikeda, E., Kido, M., Nakamura, Y., Kawasaki,
541 Y., Noguchi, K., Seto, H., Suzuki, M., 2013. Increased pituitary volume in subjects at risk for
542 psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 67, 540–548.
543 <https://doi.org/10.1111/pcn.12093>
- 544 Tomiyama, A.J., Dallman, M.F., Epel, E.S., 2011. Comfort food is comforting to those most stressed:
545 Evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology*
546 36, 1513–1519. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.01.002>.The
- 547 Vaessen, T., Viechtbauer, W., Steen, Y. Van Der, Gayer-anderson, C., Kempton, M.J., Valmaggia, L.,
548 Mcguire, P., Murray, R., Garety, P., Wykes, T., Morgan, C., Lataster, T., Lataster, J., Collip, D.,
549 Hernaes, D., Kasanova, Z., Delespaul, P., Oorschot, M., Claes, S., Reininghaus, U., Myin-germeys,
550 I., 2019. Recovery from daily-life stressors in early and chronic psychosis. *Schizophr. Res.*
551 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.011>
- 552 van der Steen, Y., Gimpel-Drees, J., Lataster, T., Viechtbauer, W., Simons, C.J.P., Lardinois, M., Michel,
553 T.M., Janssen, B., Bechdolf, A., Wagner, M., Myin-Germeys, I., 2017. Clinical high risk for
554 psychosis: The association between momentary stress, affective and psychotic symptoms. *Acta*
555 *Psychiatr. Scand.* 136, 63–73. <https://doi.org/10.1111/acps.12714>
- 556 van Winkel, R., Stefanis, N.C., Myin-Germeys, I., 2008. Psychosocial stress and psychosis: A review of
557 the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr. Bull.* 34,
558 1095–1105. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn101>
- 559 van Winkel, R., van Nierop, M., Myin-Germeys, I., van Os, J., 2013. Childhood trauma as a cause of
560 psychosis: Linking genes, psychology, and biology. *Can. J. Psychiatry* 58, 44–51.
561 <https://doi.org/10.1177/070674371305800109>
- 562 Veling, W., Counotte, J., Pot-Kolder, R., Van Os, J., Van Der Gaag, M., 2016. Childhood trauma,

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 563 psychosis liability and social stress reactivity: A virtual reality study. *Psychol. Med.* 46, 3339–3348.
564 <https://doi.org/10.1017/S0033291716002208>
- 565 Veling, W., Pot-Kolder, R., Counotte, J., Van Os, J., Van Der Gaag, M., 2016. Environmental social
566 stress, paranoia and psychosis liability: A virtual reality study. *Schizophr. Bull.* 42, 1363–1371.
567 <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw031>
- 568 Walder, D.J., Faraone, S. V., Glatt, S.J., Tsuang, M.T., Seidman, L.J., 2014. Genetic liability, prenatal
569 health, stress and family environment: Risk factors in the Harvard Adolescent Family High Risk for
570 Schizophrenia Study. *Schizophr. Res.* 157, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.015>
- 571 Walker, E.F., Mittal, V., Tessner, K., 2008. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the
572 developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 4, 189–216.
573 <https://doi.org/doi:10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>
- 574 Walter, A., Suenderhauf, C., Harrisberger, F., Lenz, C., Smieskova, R., Chung, Y., Cannon, T.D.,
575 Bearden, C.E., Rapp, C., Bendfeldt, K., Borgwardt, S., Vogel, T., 2016. Hippocampal volume in
576 subjects at clinical high-risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci.*
577 *Biobehav. Rev.* 71, 680–690. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.007>
- 578 Walter, E.E., Fernandez, F., Snelling, M., Barkus, E., 2018. Stress induced cortisol release and
579 schizotypy. *Psychoneuroendocrinology* 89, 209–215.
- 580 Weintraub, M.J., Weisman de Mamani, A., Villano, W.J., Evans, T.C., Millman, Z.B., Hooley, J.M.,
581 Timpano, K.R., 2019. Affective and physiological reactivity to emotional comments in individuals
582 at elevated risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 206, 428–435.
583 <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.006>
- 584 Wennig, R., 2000. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci. Int.*
585 107, 5–12.
- 586 Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV.
587 Achse I und II. Handanweisung [Structured clinical interview for DSM-IV: Axis I and II]. Hogrefe,
588 Göttingen.

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

- 589 Wood, S.J., Kennedy, D., Phillips, L.J., Seal, M.L., Yücel, M., Nelson, B., Yung, A.R., Jackson, G.,
590 McGorry, P.D., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2010. Hippocampal pathology in individuals at ultra-
591 high risk for psychosis: A multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage* 52, 62–68.
592 <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.012>
- 593 Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Jackson, H.J., Patton, G.C., Rakkar, A., 1996. Monitoring
594 and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr. Bull.* 22, 283–303.
- 595 Yung, A.R., Yung, A.R., Pan Yuen, H., McGorry, P.D., Phillips, L.J., Kelly, D., Dell’olio, M., Francey,
596 S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., Buckby, J., 2005. Mapping the onset
597 of psychosis: The comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 39,
598 964–971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- 599 Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 86, 103–
600 126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>
601

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

Tables

602

603 Table 1

604 *Baseline Variables and Demographic Characteristics of the Study Groups*

Variable	CR (n=43)	FR (n=32)	LR (n=35)	Test statistics
Age	<i>M</i> (SD) 26.2 (8.2)	33.3 (12.4)	27.3 (9.6)	$F=5.13, p=.01$ FR > CR
Gender	% male/ female/o ther	32.6/65.1/2.3	31.3/65.6/3.1	$\chi^2(4)=1.22, p=.88$ --
Education	<i>M</i> (SD) 4.8 (1.4)	5.6 (0.9)	5.5 (1.1)	$F=0.13, p=.88$ --
Contraceptive use	% yes/no	18.6/81.4	9.4/90.6	$\chi^2(2)=15.3, p<.001$ LR: more than expected FR: less than expected FR > LR
BMI	<i>M</i> (SD) 22.6 (3.3)	24.0 (3.2)	21.8 (2.8)	$F=4.30, p=.02$ FR > LR
Smoking	% yes/no	14.6/85.4	25.0/75.0	$\chi^2(2)=1.35, p=.51$ --
CAPE positive subscale	<i>M</i> (SD) 14.8 (5.7)	5.8 (4.0)	3.6 (2.1)	$F=74.04, p<.001$ CR > FR > LR
CAPE negative subscale	<i>M</i> (SD) 17.2 (6.3)	11.6 (4.6)	8.1 (4.7)	$F=28.18, p<.001$ CR > FR > LR
CAPE depressive subscale	<i>M</i> (SD) 10.1 (4.3)	8.2 (3.1)	4.6 (1.8)	$F=27.61, p<.001$ CR, FR > LR
General psychopathology (SCL-K-9)	<i>M</i> (SD) 19.6(7.0)	16.2(4.3)	13.6(4.0)	$F=11.85, p<.001$ CR > FR > LR
TICS score	<i>M</i> (SD) 22.4 (8.9)	18.7 (9.0)	12.4 (8.3)	$F=12.70, p<.001$ CR, FR > LR
Hair cortisol concentrations	<i>M</i> (SD) 7.7 (4.7)	8.4 (6.9)	6.3 (4.7)	$F=1.35, p=.26$ --

605 Note. Educational level ranged from 1 (no school leaving certificate) to 6 (qualification for university entrance); BMI=body mass index;

606 CAPE=Community Assessment of Psychic Experiences; CR= clinical risk group; FR=familial risk group; LR=low-risk controls; SCL-K-

607 9=Symptom Checklist, short version; TICS=Trier Inventory for Chronic Stress.

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS

Söder, Krkovic & Lincoln

608

609 Table 2

610 *Repeated measures ANOVAs Testing the Differences in the Stress Reaction between the Clinical Risk*611 *Group, the Familial Risk Group and Low-risk Controls*

Stress indicator	Factor	<i>F</i>	<i>df1, df2</i>	<i>p</i>	η^2_{partial}	Post-hoc
Stress experience	Group	2.92	2,107	.06	.05	
	Group*Time	0.87	5.4, 286.5	.51	.02	
Negative affect	Group	4.61	2,107	.01	.08	Overall: CR > LR
	Group*Time	1.91	3.8, 201.8	.12	.03	
Paranoia	Group	5.60	2,107	<.01	.09	Overall: CR > LR, FR
	Group*Time	2.34	3.3, 176.4	.07	.04	
HR	Group	0.09	2,103	.92	<.01	
	Group*Time	0.58	3.3,170.5	.65	.01	
SCL	Group	0.22	2,106	.80	<.01	
	Group*Time	0.78	5.3,282.2	.57	.01	
Cortisol	Group	1.38	2,105	.26	.03	
	Group*Time	0.07	3.1,160.6	.98	<.01	

612 *Note.* CR=clinical risk for psychosis; FR= familial risk for psychosis; LR=low-risk controls;
 613 HR=heart rate; SCL=skin conductance level.

614

615

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

616 Table 3

617 *Repeated-Measures ANOVAs Testing the Influence of Chronic Stress (TICS Score and Hair Cortisol*618 *Concentrations) on the Stress Reaction*

Stress Indicator	Predictor	<i>F</i>	<i>df1, df2</i>	<i>p</i>	η^2_{partial}
Stress experience	Hair cortisol	0.07	1,106	.79	<.01
	TICS	21.41	1,106	<.001	.17
	Hair cortisol*Time	1.82	2,6,280.3	.15	.02
	TICS*Time	1.51	2,6,280.3	.22	.01
Negative affect	Hair cortisol	0.37	1,106	.54	<.01
	TICS	25.07	1,106	<.001	.19
	Hair cortisol*Time	0.65	1,9,199.2	.52	.01
	TICS* Time	4.09	1,9,199.2	.02	.40
Paranoia	Hair cortisol	0.00	1,106	.95	<.001
	TICS	5.74	1,106	.02	.05
	Hair cortisol*Time	4.26	1,6,174.6	.02	.04
	TICS*Time	1.11	1,6,174.6	.32	.01
HR	Hair cortisol	0.36	1,102	.55	<.01
	TICS	0.00	1,102	.97	<.001
	Hair cortisol*Time	0.38	1,6, 167.4	.65	<.01
	TICS*Time	0.60	1,6, 167.4	.52	.01
SCL	Hair cortisol	1.93	1,105	.17	.02
	TICS	2.48	1,105	.12	.02
	Hair cortisol*Time	3.99	2,8,291.5	.01	.04
	TICS*Time	0.69	2,8,291.5	.55	.01
Cortisol	Hair cortisol	0.04	1,104	.84	<.001
	TICS	0.50	1,104	.48	<.01
	Hair cortisol*Time	0.05	1,5,160.9	.91	<.01
	TICS*Time	0.02	1,5,160.9	.96	<.001

619 *Note.* HR=heart rate; SCL=skin conductance level; TICS=Trier Inventory for Chronic Stress.

620

621

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

622

Figures

623 *Figure 1.* Overview of the procedure in the second session (TSST session). HR and SCL were measured

624 continuously throughout the session, salivary cortisol was assessed at four time-points, the self-report

625 indicators were measured at five time-points. HR=heart rate; SCL= skin conductance level; TSST=Trier

626 Social Stress Test.

627

ACUTE AND CHRONIC STRESS IN RISK FOR PSYCHOSIS Söder, Krkovic & Lincoln

628 *Figure 2.* Significant associations between chronic stress (TICS score, hair cortisol concentrations) and
629 indicators of the TSST stress reaction. Hair cortisol low: lowest third of the hair cortisol values; Hair
630 cortisol medium: middle third of the hair cortisol values; Hair cortisol high=upper third of the hair
631 cortisol values; SCL=skin conductance level; TICS low=lowest third of the TICS values; TICS
632 medium=middle third of the TICS values; TICS high=upper third of the TICS values; TSST=Trier Social
633 Stress Test.

Figure1

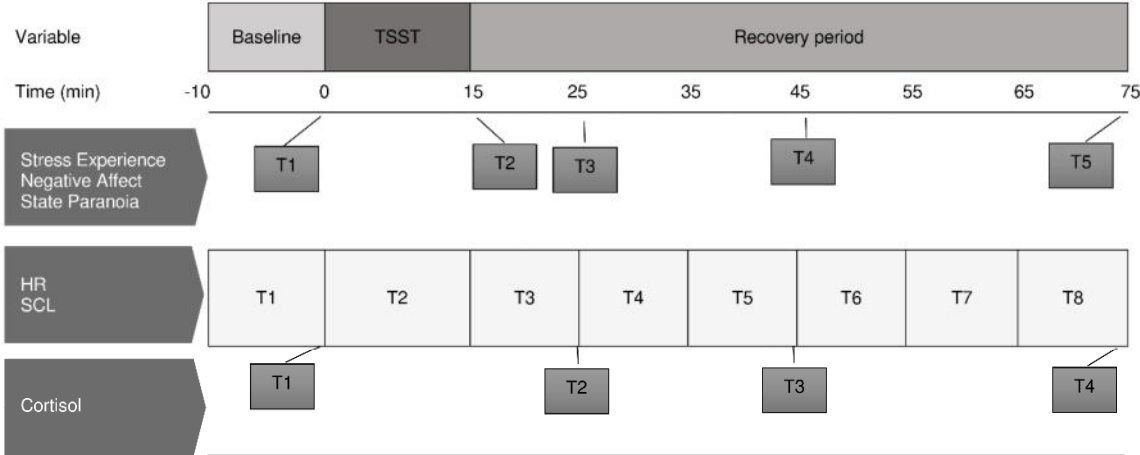
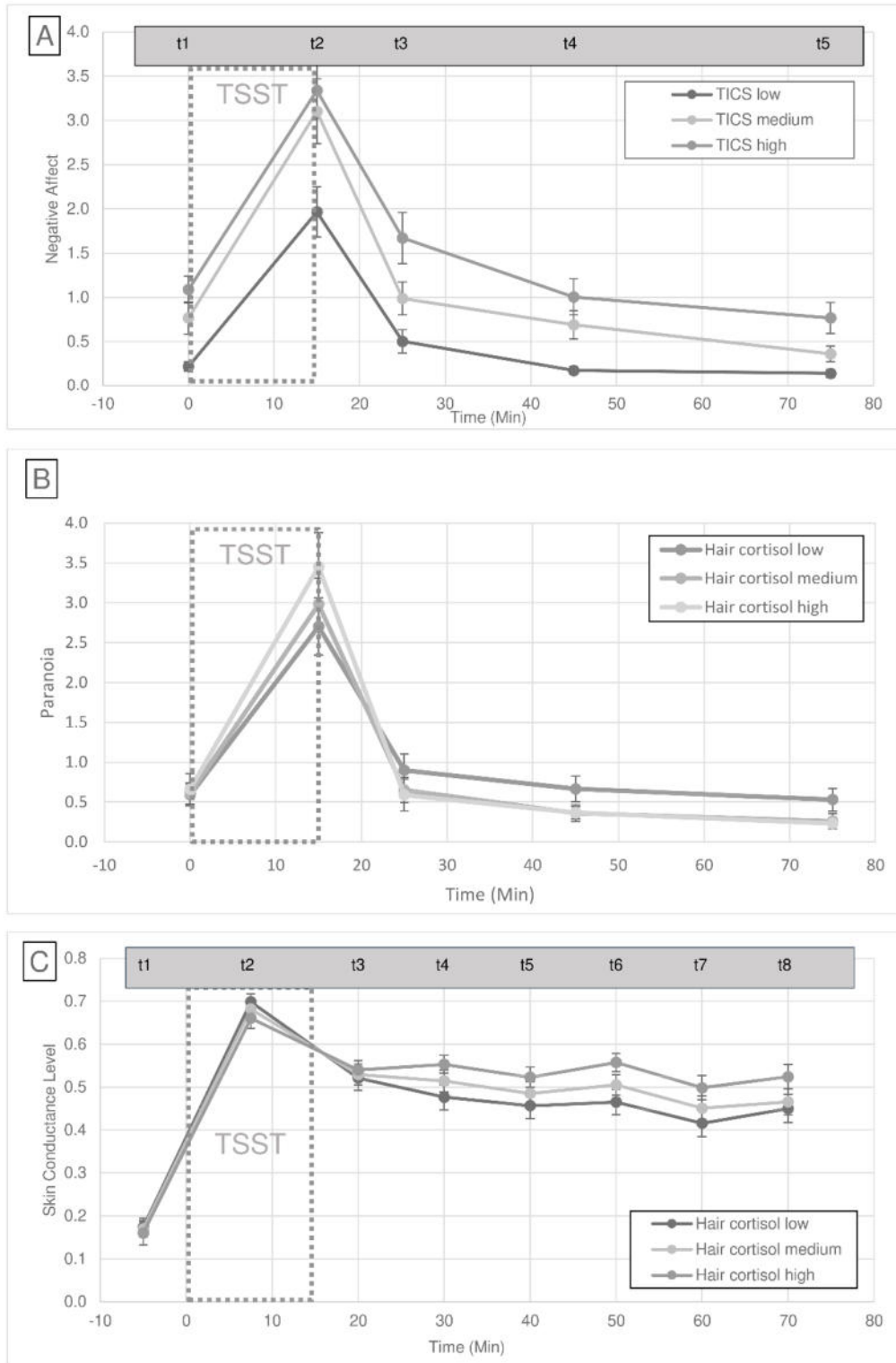


Figure2



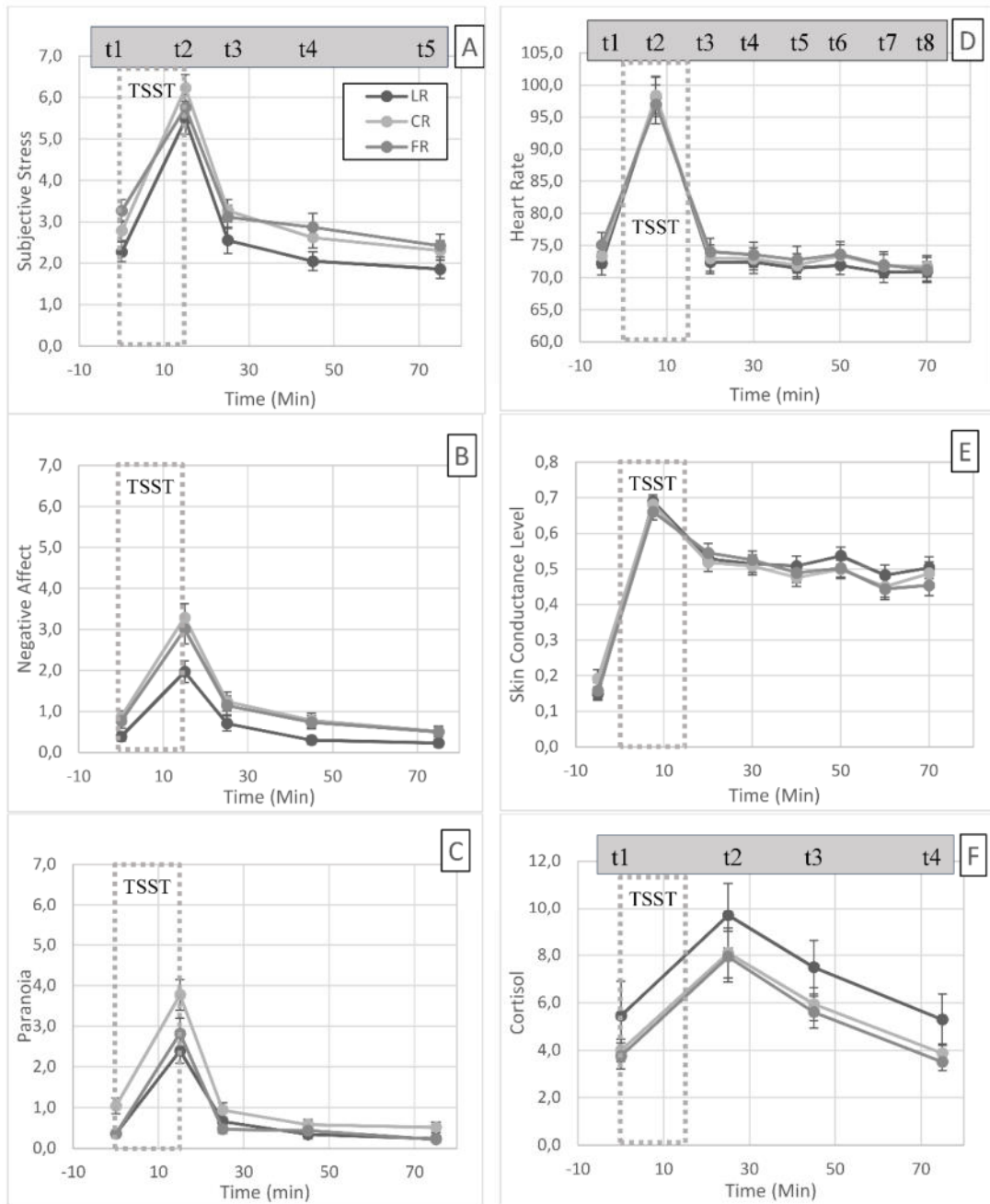


Figure S1. Changes of the stress indicators throughout the TSST session in all three study groups; CR=clinical risk group; FR=familial risk group; HR=heart rate; LR=low-risk group; SCL=skin conductance level; TSST=Trier Social Stress Test.