

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin

Universitäre Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Bernd Löwe

Die Auswirkungen pharmakologischer noradrenerger Stimulation (mittels Yohimbin) auf die Gedächtniskonsolidierung und den -abruf bei Patienten mit Major Depression

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Anja Kuffel

aus Spremberg

Hamburg, 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.6.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Carsten Spitzer

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Priv. Doz. Dr. nat. Katja Wingefeld

Meinen Eltern

in

Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Gedächtnis	2
1.1.1 Definition und Subprozesse des Gedächtnisses	2
1.1.2 Neuronale Grundlagen des deklarativen Gedächtnisses	5
1.1.3 Anatomie des deklarativen Gedächtnisses	7
1.2 LC-NA-Achse und Gedächtnis	9
1.2.1 Aufbau und Funktionsprinzipien der hormonellen Stressreaktionen	9
1.2.2 Die adrenergen Rezeptoren	12
1.2.3 Noradrenerger Einfluss auf Gedächtnisleistungen	14
1.2.4 Pharmakologische Beeinflussung mittels Yohimbin	21
1.3 Depression und Gedächtnis	23
1.3.1 Beschreibung des Störungsbildes der Major Depression	23
1.3.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei depressiven Störungen	24
1.3.3 Erklärungsansätze für kognitive Beeinträchtigungen	27
1.3.4 Spezifische Rolle des LC-NA-Systems und der Alpha2-Rezeptoren	30
1.4 Zusammenführung der Befunde	31
1.5 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen	32
2 Material und Methoden	34
2.1 Untersuchungsdesign	34
2.2 Probanden	34
2.3 Untersuchungsmethoden	36

2.3.1	Operationalisierung „Vorliegen einer Major Depression“ (Faktor I)	36
2.3.2	Operationalisierung der noradrenergen Stimulation (Faktor II)	38
2.3.3	Operationalisierung der abhängigen Variablen	38
2.3.4	Operationalisierung der Kontrollgrößen	40
2.4	Untersuchungsablauf	41
2.5	Datenauswertung	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Beschreibung der Stichprobe	43
3.2	Physiologische Parameter und Treatment-Check	45
3.3	Hypothese 1: Gedächtnisleistungen unter Placebo-Bedingungen	51
3.4	Hypothese 2: Gedächtnisleistungen unter noradrenerger Stimulation	52
3.5	Hypothese 3: Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden	53
4	Diskussion	57
4.1	Hypothesen	57
4.1.1	Gedächtnisleistungen (Lernen und Abruf) Depressiver	57
4.1.2	Einfluss noradrenerger Stimulation auf Gedächtniskonsolidierung und -abruf	60
4.1.3	Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden	63
4.2	Methodenkritische Diskussion	65
4.3	Generelle Diskussion und Implikationen	68
4.4	Ausblick	71
5	Zusammenfassung	74
	Literaturverzeichnis	VII
	Lebenslauf	XXXVI
	Danksagung	XXXVII
	Eidesstattliche Versicherung	XXXIX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Unterteilungen des Langzeitgedächtnisses. Im Schwerpunkt der Arbeit wurde der rot markierte Bereich untersucht (übersetzt und vereinfacht nach Squire and Zola, 1996, Milner et al., 1998).....	4
Abbildung 2: Modell der frühen und späten Phase der LTP (Squire and Kandel, 2009)	6
Abbildung 3: Anatomie des deklaratives Gedächtnisses (Bear et al., 2009)	7
Abbildung 4: Noradrenerges System (Bear et al., 2009) mit afferenten (-) und efferenten (--) Bahnen des Locus Coeruleus (hier:LoC) (Gibbs et al., 2010)	10
Abbildung 5: Interaktionen von Glukokortikoiden mit dem noradrenergen System der BLA (Rooszendaal et al., 2006, Rooszendaal and McGaugh, 2011).....	12
Abbildung 6: Inhibitorischer Alpha2-Rezeptor (Bear et al., 2009).....	13
Abbildung 7: Noradrenerger Signalfluss und noradrenerge Stimulation über Blockierung des inhibitorischen Alpha2-Rezeptors mittels Antagonisten (Rensing et al., 2006)	16
Abbildung 8: Kriterien der Major Depression (Hegerl and Rupprecht, 2006)	23
Abbildung 9: Systolischer Blutdruck der Probanden zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe.....	46
Abbildung 10: Diastolischer Blutdruck der Probanden zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe.....	47
Abbildung 11: Herzrate zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe	47
Abbildung 12: Alpha-Amylase zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe	48
Abbildung 13: Cortisol-Level zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe	49
Abbildung 14: Anteil nachträglich abgerufener Wörter aus der Wortliste in Prozent.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Probanden in dieser Studie	35
Tabelle 2: Schematischer Ablauf der Untersuchungsdurchführung.....	41
Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Stichprobe, nach den Faktorstufen Major Depression vorhanden vs. nicht vorhanden (Faktor I) unterteilt.....	44
Tabelle 4: Psychopathologie und Medikation der Patientengruppe.....	45
Tabelle 5: MDBF unter der Bedingung noradrenerge Stimulation ja vs. nein und Testzeitpunkten sowie Gruppen	51
Tabelle 6: Anteil abgerufener Wörter aus der Wortliste in Prozent (100 % entsprechen den 21 im letzten Durchgang des Vortages präsentierten Wörtern)	52
Tabelle 7: Anzahl abgerufener spezifischer Ereignisse (von sechs möglichen Ereignissen)...	52
Tabelle 8: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der Abrufzeiten der Gesamtgruppe unter Yohimbin- und Placebogabe	53
Tabelle 9: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der erinnerten Wörter der Gesamtgruppe unter Yohimbin- und Placebogabe.....	54
Tabelle 10: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der erinnerten Wörter der medizierten und nicht medizierten Patienten	55
Tabelle 11: Physiologische Kennwerte der Probanden in den beiden Gruppen in der Placebo- Bedingung (fett gedruckte Teststatistiken sind signifikant auf dem Niveau $\alpha = .05$)	XXVIII
Tabelle 12: Physiologische Kennwerte der Probanden in den beiden Gruppen in der Yohimbin-Bedingung (fett gedruckte Teststatistiken sind signifikant auf dem Niveau $\alpha =$.05).....	XXIX

Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin
ACTH	Adrenocorticotropin
AD	Antidepressivum
AMPA	Alpha-Amino-3-Hydroxy-4-Isoxazolpropion-Säure
AMT	Autobiografischer Gedächtnistest
BDI	Beck-Depressionsinventar
BLA	Basolaterale Amygdala
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CREB	cAMP response element-binding protein
CRH	Corticotrophin realising hormone
GABA	γ -Aminobuttersäure
GC	Glukokortikoide
GR	Glukokortikoidrezeptor
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
MAO	Monoaminoxidase
MD	Major Depression
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MHPG	3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NA	Noradrenalin
NARI	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
LC	Locus Coeruleus
LC-NA	Locus-Coeruleus-Noradrenerge Achse
LTP	(synaptische) Langzeitpotenzierung
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
PFC	Präfrontaler Cortex
mPFC	medialer Präfrontaler Cortex
sAA	Serum- α -Amylase

SDS	Self-Rating Depression Scale (nach Zung)
SNS	Somatisches Nervensystem
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TH	Tyrosin-Hydroxylase
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
WHO	World Health Organization
YLD	years lost due to disability

*„Ein Kopf ohne Gedächtnis ist eine Festung
ohne Besatzung“* Napoléon Bonaparte

1 Einleitung

Depressive Erkrankungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit und sind nach Studien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Hauptursache für den Verlust von Lebensjahren aufgrund krankheitsbedingt eingeschränkter Lebensqualität (WHO, 2008). Depressionen sind durch kognitive Beeinträchtigungen, wozu insbesondere Gedächtnisstörungen zählen, sowie Fehlfunktionen auf verschiedenen Ebenen der Kontrolle und Regulation der Stressphysiologie gekennzeichnet (Beblo and Herrmann, 2000, Rensing et al., 2006, Beblo, 2010). Trotz deutlicher Fortschritte bei ihrer Behandlung, vornehmlich durch Psycho- und Pharmakotherapie, spricht jedoch nur etwa die Hälfte der Betroffenen hinreichend rasch und gut auf eine Behandlung an (Nierenberg et al., 2010, Rush et al., 2011, Katzelnick et al., 2011). Erste Untersuchungen (Jaeger et al., 2006) zeigen, dass Gedächtnisbeeinträchtigungen auch nach Abklingen akuter depressiver Symptome persistieren und eine Wiedereingliederung Betroffener in das Alltagsleben erschweren. Forschungen zu den auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren sowie zur Behandlung von Gedächtnisstörungen im Rahmen von Depressionen sind daher unabdingbar.

Das Locus-Coeruleus-Noradrenerge System nimmt sowohl für die Gedächtnisbildung und den -abruf als auch bei der Ätiopathogenese der depressiven Erkrankungen eine bedeutende Rolle ein (Goddard et al., 2010, Sara, 2009, McGaugh and Roozendaal, 2009, 2002, Roozendaal and McGaugh, 2011). Über die Aktivierung der Basolateralen Amygdala (BLA) und eine Interaktion mit anderen neuromodulatorischen Systemen und Hirnregionen übt das noradrenerge System einen modulierenden Einfluss auf deklarative Gedächtnisprozesse aus. Vielfältige tier- und humanexperimentelle Studien geben Hinweis darauf, dass eine noradrenerge Stimulation zu einer Verbesserung deklarativer Gedächtnisleistungen, insbesondere der Konsolidierung führt (Roozendaal and McGaugh, 2011, Chamberlain et al., 2006, Sara, 2009), während u. a. der Gedächtnisabruf durch Verstärkung von Glukokortikoidwirkungen Beeinträchtigungen zeigt (Roozendaal and McGaugh, 2011, Roozendaal, 2002). Präsynaptische und direkt im Locus Coeruleus lokalisierte adrenerge Alpha2-Rezeptoren, die über negative Feedbackhemmung den noradrenergen Einfluss auf die BLA hemmen, zeigen bei der Major Depression (MD) eine pathologische Aufregulierung (Callado et al., 1998, Meana et al., 1992, Meana and Garcia-Sevilla, 1987, García Sevilla et al., 1999, Ordway et al., 2003). Die Auswirkungen einer noradrenergen Stimulation durch Blockierung dieser Rezeptoren auf die Gedächtnisleistungen bei Patienten mit MD im

Vergleich zu Gesunden sind bisher nicht explizit untersucht worden und bilden somit den Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse einer solchen Untersuchung leisten einen Beitrag zum Verständnis der Gedächtnisstörungen im Rahmen depressiver Erkrankungen und zur Etablierung neuer Behandlungsansätze.

Aufbau der Arbeit

Das Gedächtnis stellt die zentrale Variable dieser Arbeit dar und wird in Kapitel 1.1 beschrieben. Die Bedeutung der Locus-Coeruleus-Noradrenergen Achse (LC-NA) sowie der in der vorliegenden Arbeit untersuchten präsynaptischen adrenergen Alpha2-Rezeptoren im Rahmen der Gedächtnisbildung wird in Kapitel 1.2 dargestellt. Darauf folgt in Kapitel 1.3 der klinische Bezug zur Depression und den in diesem Zusammenhang beeinträchtigten kognitiven Funktionen sowie den diesen zugrunde liegenden neurobiologischen Erkenntnissen. Die Zusammenführung der Befunde in Kapitel 1.4 zur Herleitung der untersuchten Fragen schließt den theoretischen Rahmen ab. Nach Darstellung von Material und Methoden (Kapitel 2) sowie den Ergebnissen der experimentellen Untersuchung (Kapitel 3) werden in Kapitel 4 die Ergebnisse mit den vorangegangenen theoretischen Überlegungen zusammengeführt und diskutiert. Dabei fließen neben methodischen Überlegungen abschließend Anregungen für weitere Forschungsansätze sowie zur klinischen Relevanz der im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse in die Erörterungen ein.

1.1 Gedächtnis

1.1.1 Definition und Subprozesse des Gedächtnisses

Lernen und Gedächtnis gehören zu den bedeutendsten Fähigkeiten des menschlichen Individuums (Markowitsch, 2009). Neben einer Orientierung in Raum und Zeit ermöglicht das Gedächtnis, auf allgemeines Wissen zurückzugreifen, Informationen für kommende Generationen zu tradieren sowie sich als soziales Individuum zu anderen und zur eigenen Vergangenheit in Beziehung zu setzen und dadurch die Ausbildung, Festigung und Stabilisierung der Persönlichkeit zu verstärken (Markowitsch, 2009).

Für eine wissenschaftliche Definition des Gedächtnisses bedarf es des Zusammenspiels der Erkenntnisse aus Molekularbiologie und kognitiver Neurowissenschaft (Squire and Kandel, 2009). Eine treffende Beschreibung als „[...] lernabhängige Speicherung ontogenetisch erworbener Informationen, die sich phylogenetisch neuronalen Strukturen selektiv artgemäß einfügt und zu beliebigen Zeitpunkten abgerufen, d.h. für ein situationsangepasstes Verhalten

verfügbar gemacht werden kann“, findet sich bei Sinz (1979, S. 19). Sieht man das Gedächtnis als kontinuierlich fortschreitenden Organisationsprozess bzw. System (Burnham, 1903), hat sich eine Unterteilung in einzelne Stufen der zeitlichen Informationsverarbeitung bewährt. Dabei wird zwischen der Aufnahme neuer Informationen, deren Einspeicherung (Encodierung), der Informationsablagerung (Abspeicherung), der Konsolidierung (Festigung) und dem Abruf, d. h. der Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten, differenziert (Müller and Pilzecker, 1900, Lupien and McEwen, 1997, Markowitsch, 2009). Diese Unterscheidung findet ihre Bestätigung in klinischen Befunden und experimentellen Untersuchungen zu selektiven Störungen einzelner Informationsverarbeitungsstufen, welche im Kontext unterschiedlicher Syndrome als Ausdruck dysfunktionaler Aufnahme-, Speicher- oder Abrufprozesse interpretiert werden und mit verschiedenen zerebralen Strukturen in Verbindung stehen (Squire and Wixted, 2011, Joëls et al., 2011, Roozendaal and McGaugh, 2011).

Eine weitere Unterteilung des Gedächtnisses erfolgt sowohl nach zeitlichen als auch inhaltlichen Aspekten (Squire and Kandel, 2009). Die Unterteilung in Zeitepochen beschreibt verschiedene aufeinander aufbauende und interagierende Systeme, welche als Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis bezeichnet werden (Atkinson and Shiffrin, 1968). Aufgrund der Relevanz im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird nur auf Letzteres eingegangen.

Bei der Einteilung des Langzeitgedächtnisses wird zum einen zwischen einem deklarativen und nicht deklarativen Gedächtnis sowie verschiedenen Unterformen dieser Gedächtnissysteme unterschieden (Squire, 1987, Squire and Kandel, 2009). Diese Einteilung entspricht der synonym verwandten und älteren Untergliederung in explizite und implizite Gedächtnissysteme (McDougall, 1923). Nach anderer Ansicht wird eine Unterteilung in hierarchisch aufeinander aufbauende Systeme vorgenommen, wonach das autobiografisch episodische Gedächtnis das komplexeste ist, gefolgt vom semantischen Gedächtnis. Daneben, jedoch auf tieferer Ebene stehend, werden das prozedurale und die Priming-Form des Gedächtnisses beschrieben (Tulving, 1995, 1972, Tulving and Markowitsch, 1998). Gemeinsame Grundlage der Ansichten ist eine komplexe Interaktion der vielfältigen Subfunktionen und Systeme (Kim and Baxter, 2001, Schwabe et al., 2011).

Das deklarative Gedächtnis nach Squire (1996) unterteilt man zum einen in das episodische, zum anderen in das semantische Gedächtnis. Ersteres umfasst die Erinnerungen an spezifische, in einen räumlichen und zeitlichen Kontext eingebettete Ereignisse, bspw. an den vorangegangenen Kinobesuch mit den besten Freunden oder den Hochzeitstag. Vielfach wird

das autobiografische Gedächtnis dem episodischen Gedächtnis zugeordnet (Markowitsch, 2009, Tulving, 1995, 2002, 1972). Das semantische Gedächtnis beinhaltet demgegenüber das Wissen von Fakten ohne Kontext, die sich auf unsere Kenntnisse über die Welt beziehen (Squire and Zola, 1996, 2004, Squire and Kandel, 2009). Dazu zählen beispielsweise die Bedeutung einzelner Wörter oder die Zuordnung von Hauptstädten zu Ländern. Als zentraler Unterschied zwischen episodischem und semantischem Gedächtnis gilt das autoethische Bewusstsein, also die bewusste Wahrnehmung von Informationen als persönliche Erinnerungen (Tulving, 1993, Eysenck and Keane, 2005).

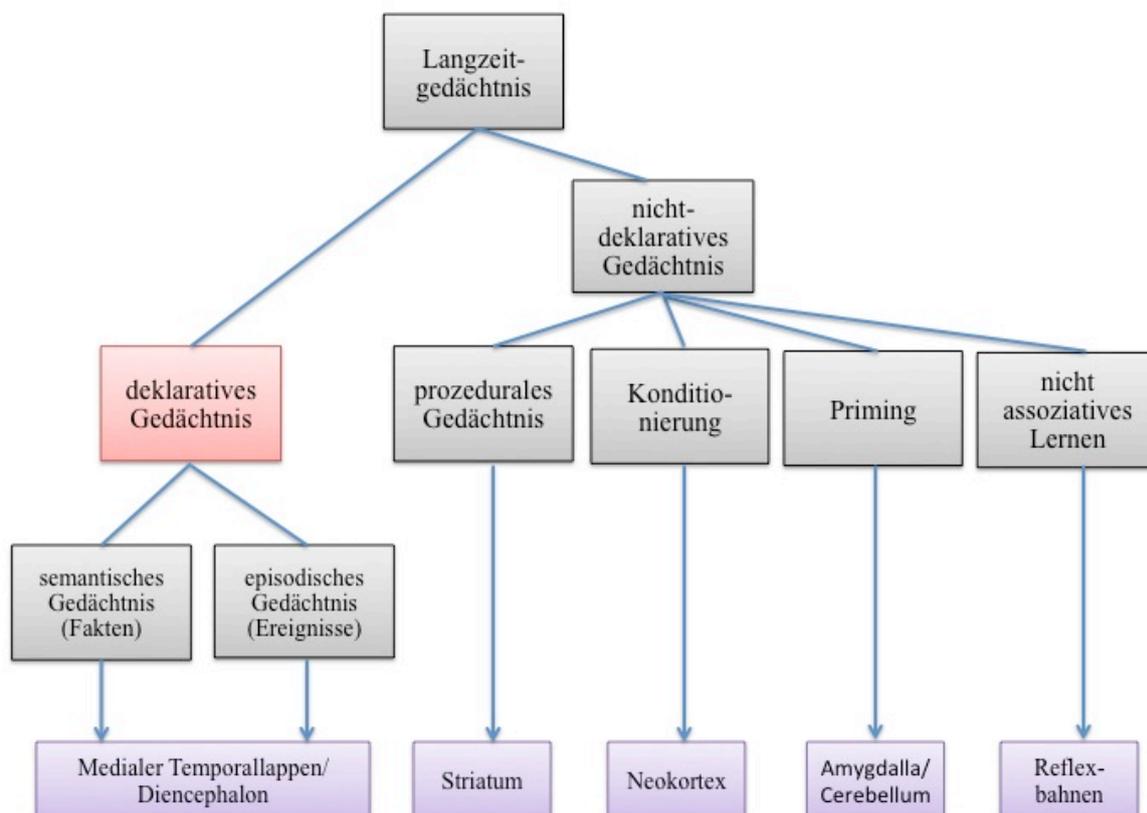


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Unterteilungen des Langzeitgedächtnisses. Im Schwerpunkt der Arbeit wurde der rot markierte Bereich untersucht (übersetzt und vereinfacht nach Squire and Zola, 1996, Milner et al., 1998).

Das nicht deklarative Gedächtnis umfasst verschiedene Prozesse außerhalb des aktiven Bewusstseins (Milner et al., 1998, Squire and Wixted, 2010, Bear et al., 2009). Den Gegenstand der vorliegenden Arbeit bildet das deklarative Gedächtnis mit den Stufen der Konsolidierung für semantisches Wissen und des autobiografischen Abrufes. Auf die dem deklarative Gedächtnis zugrunde liegenden divergierenden neuronalen und neuroanatomischen Strukturen wird im Folgenden zusammenfassend eingegangen.

1.1.2 Neuronale Grundlagen des deklarativen Gedächtnisses

Die Verarbeitung und Speicherung von Informationen im Gehirn beruht auf präzisen neuronalen Verbindungen und dem Mechanismus der synaptischen Plastizität (Maren, 2005, Squire and Kandel, 2009, Sossin et al., 2008).

Eine vom Sinnessystem aufgenommene oder durch Umstrukturierung auf neuronalem Niveau erzeugte Information im Kurzzeitgedächtnis stellt sich als wiederholende sukzessive Erregung von kreisförmigen Neuronenketten dar (Bear et al., 2009). Um diese Information in eine stabilere und störungsresistentere Form zu überführen, bedarf es der Gedächtniskonsolidierung. Dabei handelt es sich um einen schrittweisen Prozess, der im synaptischen Bereich nach einer Dauer von Minuten bis Stunden nach dem Lernen abgeschlossen ist, während der Inhalt auf systemischer Ebene durch Veränderungen in der Organisation des Langzeitgedächtnisses erst nach Wochen bis Jahren konsolidiert wird (Squire and Kandel, 2009, Dudai, 2004). Die Speicherung von Informationen ist insbesondere kurz nach der Aufnahme störungsanfällig (Rüegg, 2011). Zudem wird die Gedächtnisbildung von vielfältigen Faktoren, wie der Morphologie der Nervenzellen, dem Cortisolspiegel, dem Schlafverhalten und der Verfügbarkeit von Neurotransmittern, beeinflusst (ausführliche Darstellung in Wagner and Born, 2010, Kundermann, 2005, Feldman, 2009).

Molekulare Grundlage der Gedächtniskonsolidierung ist eine schnelle und lang anhaltende Form synaptischer Plastizität, die sog. synaptische Langzeitpotenzierung (Bliss and Lomo, 1973, Bliss and Collingridge, 1993).

Exkurs: synaptische Langzeitpotenzierung (LTP)

Das Gehirn umfasst etwa 100 Milliarden Neuronen mit unterschiedlicher synaptischer Kapazität, d. h. der Fähigkeit, an Dendriten und Zellkörpern Synapsen auszubilden (Matsuzaki, 2007). Die Verschaltung der Synapsen erfolgt durch Chemoattraktion sowie -repulsion und scheint zur Feinabstimmung von neuronaler Aktivität abhängig (Bear et al., 2009, Matsuzaki, 2007, Bourne und Harris, 2008). Eine Stärkung der synaptischen Verbindung erfolgt durch Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat an der präsynaptischen Membran, wodurch es zur verstärkten Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) in der postsynaptischen Membran von am Lernen beteiligten Neuronen kommt. Diese funktionell sowohl liganden- als auch spannungsgesteuerten Ionenkanäle sind im Ruhezustand durch ein Magnesium-Ion inaktiviert. Durch die Depolarisation wird diese Blockierung aufgehoben, was in den postsynaptischen Dendriten zu einem vermehrten Calciumeinstrom führt. Calcium aktiviert verschiedene Kinasen, u. a. die Proteinkinase C und die Calcium-Calmodulin-

abhängige Kinase II, wodurch vermutlich der Neueinbau und die Effizienz vorhandener Alpha-Amino-3-Hydroxy-4-Isoxazolpropion-Säure-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren) verstärkt werden (Malinow and Malenka, 2002). Diese Rezeptoren wiederum erhöhen die Leitfähigkeit zwischen prä- und postsynaptischer Membran und führen zu einer verstärkten sowie schnelleren Aktivierung von Neuronen (Schafe et al., 2001, Rodrigues et al., 2004, Thomas and Huganir, 2004, Lee et al., 2009). Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie cAMP response element-binding protein (CREB), welche die Proteinbiosynthese von Rezeptormolekülen und Strukturproteinen regulieren und zu langfristigen molekularen Änderungen führen (Feldman, 2009, Lamprecht and LeDoux, 2004). Diese Umbauprozesse werden als synaptische Plastizität bezeichnet und können sich in Bezug auf Richtung, Dauer, synaptische Spezifität sowie die Mechanismen von Entstehung und Aufrechterhaltung unterscheiden (Feldman, 2009).

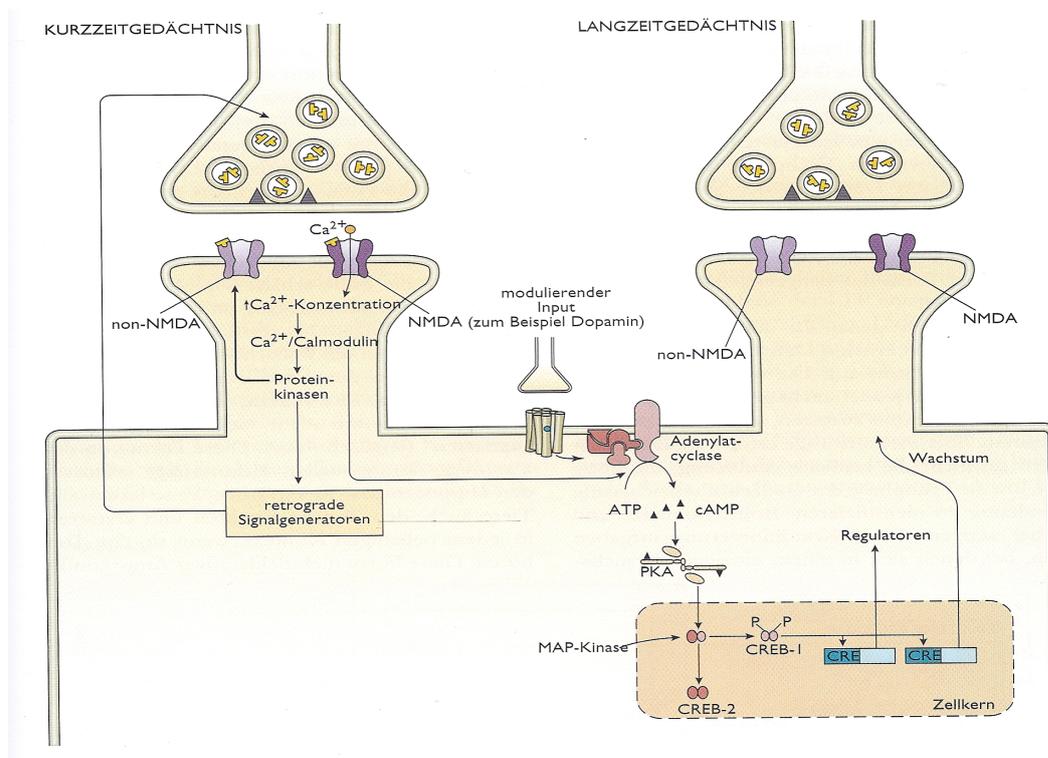


Abbildung 2: Modell der frühen und späten Phase der LTP (Squire and Kandel, 2009)

Bezüglich des genauen molekularen Mechanismus des Gedächtnisabrufes, der gleichzeitig eine Re-Enkodierung des ursprünglichen Inhalts bedeutet, besteht weiterer Forschungsbedarf (Abel and Lattal, 2001, Ratcliff, 1978, Szapiro et al., 2002, Nader and Einarsson, 2010, Murchison et al., 2004, Tulving, 2001).

1.1.3 Anatomie des deklarativen Gedächtnisses

Der Mechanismus der Langzeitpotenzierung konnte an Neuronen im Bereich des Hippocampus, der Amygdala, der Regio entorhinalis sowie an parahippokampalen und perirhinalen kortikalen Strukturen beobachtet werden (Izquierdo et al., 1997, Squire et al., 2004). Diese Bereiche werden dem medialen Temporallappen und somit dem deklarativen Gedächtnis zugeordnet (Milner et al., 1998, Squire et al., 2004, Squire and Kandel, 2009, Squire and Wixted, 2010).

Schädigungen innerhalb dieser Strukturen führen zur Beeinträchtigung expliziter Gedächtnisinhalte (Squire and Alvarez, 1995, Scoville and Milner, 1957, 2000).

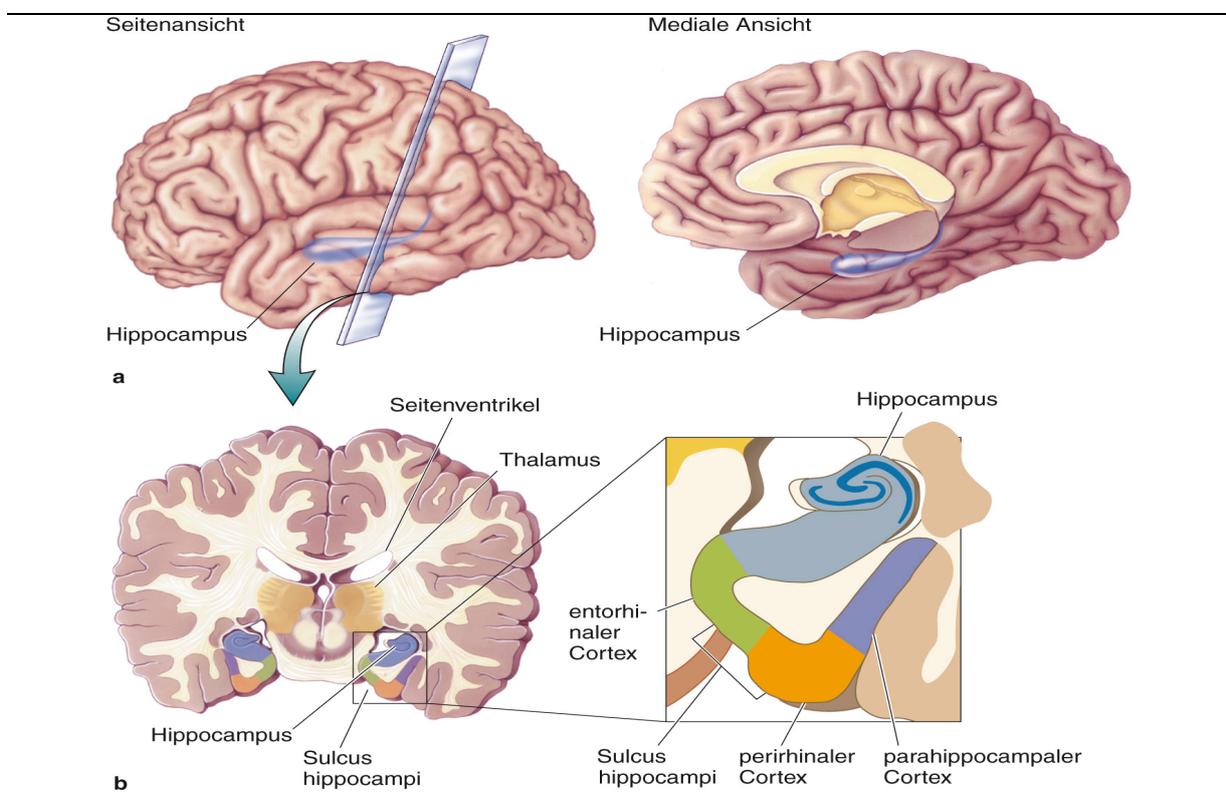


Abbildung 3: Anatomie des deklaratives Gedächtnisses (Bear et al., 2009)

So wurde die herausragende Bedeutung des Hippocampus für Lernen und Gedächtnisbildung bereits 1957 durch die Arbeit von Scoville und Milner (1957) über den Patienten „H.M.“ beschrieben. Dies fand weitreichende Bestätigung in vielen nachfolgenden Untersuchungen (Markowitsch and Pritzel, 1985, Markowitsch, 2009, Mishkin and Appenzeller, 1987, Squire et al., 2004, Squire and Wixted, 2010).

Der Hippocampus unterhält ausgeprägte wechselseitige Verbindungen mit dem entorhinalen Kortex, der wiederum Afferenzen aus dem gesamten Neokortex erhält, und gibt Efferenzen zu

diesen Gebieten sowie über den Papez-Kreis ab (Bear et al., 2009). Kurzfristig gespeicherte Informationen werden so in Strukturen des Limbischen Systems (insbesondere Amygdala, Gyrus cinguli und Fornix) geschaltet, im Rahmen einer semantischen und kognitiven Analyse auf biologische und soziale Relevanz geprüft, mit vorhandenen Informationen verglichen, assoziiert und bei Übereinstimmung den jeweiligen neokortikalen Netzen zugeordnet (Markowitsch, 2009). Dort findet eine langfristige Speicherung der Informationen statt (Squire and Wixted, 2010).

Auch für das Reaktivieren abgespeicherter Informationen sowie das Auffinden spezifischer episodischer und räumlicher Erinnerungen (Nadel and Moscovitch, 1997, Moscovitch et al., 2006) kommt dem Hippocampus eine besondere Bedeutung zu (Manns et al., 2003, Squire and Wixted, 2010). Bildgebende Studien weisen auch die Beteiligung des Präfrontalen Cortex (PFC) (Floresco and Jentsch, 2010) nach. So wird eine anhaltende Kommunikation zwischen Hippocampus und Neokortex angenommen, wobei der Abruf episodischer Inhalte stärker als derjenige semantischer Inhalte von medialen Temporallappenstrukturen abhängig sei (Nadel and Moscovitch, 1997, Hoscheidt et al., 2010, Squire and Kandel, 2009).

Im Gegensatz zum (impliziten) nicht deklarativen Gedächtnis sind deklarative Gedächtnisprozesse somit weitgehend an eine Intaktheit des Hippocampus gebunden (Squire and Zola-Morgan, 1991, Manns et al., 2003, McGaugh, 2000, Roozendaal and McGaugh, 2011, Markowitsch, 2009, Markowitsch and Pritzel, 1985).

Für die Wahrnehmung, Bewertung und den Abruf von Informationen emotionaler Valenz oder in emotionalem Kontext erlangten Wissens (Erk and Kiefer, 2003) kommt zudem der Intaktheit der Amygdala entscheidende Bedeutung zu (Rodrigues et al., 2004, LeDoux, 1996, Roozendaal et al., 2009, 2008, ausführliche neuroanatomische Darstellung in Roth and Dicke, 2006).

Durch die Aktivierung und den damit einhergehenden modellierenden Einfluss der Amygdala auf die hippocampalen Verbindungen stellt sie eine wichtige Struktur für die Vermittlung gedächtnisverbessernder Wirkungen emotionaler Stimuli dar (Hamann et al., 1999, 2002, Phelps, 2004, Packard and Cahill, 2001). Durch aversive Stimuli verschiedener sensorischer Modalität kommt es zur Aktivierung der Amygdala (Zald and Pardo, 2002, Fischer et al., 2003, Stark et al., 2003). Weitere Studien (Garavan et al., 2001, Hamann et al., 1999) zeigten diesen Effekt in geringerer Intensität auch bei positiven Valenzen. Die Intensität der neuronalen Antwort der Amygdala hängt dabei entscheidend von der Höhe des durch den

Stimulus hervorgerufenen emotionalen Arousal ab (Garavan et al., 2001). Im Gegenzug wird bei Beeinträchtigung der Amygdala (Kilpatrick and Cahill, 2003) oder Störung der neuronalen Interaktion zwischen Amygdala und Hippocampus (Richardson et al., 2004, Phelps, 2004) die Verarbeitung entsprechender Informationen beeinträchtigt. McGaugh und Roozendaal (2002, 2011) fanden diese notwendige Interaktion darüber hinaus bei der nachfolgenden Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte (Roozendaal et al., 2008, 2004b). So verhindern Läsionen der Amygdala oder Stria terminalis den stimulierenden Effekt von Noradrenalin (NA) auf die Gedächtniskonsolidierung (McGaugh et al., 1991, Liang and McGaugh, 1983, Cahill and McGaugh, 1991). Entsprechende Nachweise fanden sich auch in bildgebenden Studien, welche Korrelationen der Aktivität beider Strukturen sowie eine Reaktion auf emotionale Stimuli aufzeigten, während neutrale Informationen keine Aktivitätssteigerung hervorriefen (Cahill et al., 1996, Canli et al., 2000, Dolcos et al., 2004, Richardson et al., 2004, so auch in Wittmann, 2006). Auch für den Abruf emotionaler autobiografischer Informationen wurde eine Aktivierung dieser Areale gefunden (Smith et al., 2006, Greenberg et al., 2005, Dolcos et al., 2005).

Eine Verbesserung dieser Prozesse konnte unter Stimulation des LC-NA-Noradrenergen Systems nachgewiesen werden (Roozendaal and McGaugh, 2011, Roozendaal et al., 2008, McGaugh and Roozendaal, 2002, Ferry et al., 1999).

1.2 LC-NA-Achse und Gedächtnis

1.2.1 Aufbau und Funktionsprinzipien der hormonellen Stressreaktionen

Zur Stresswahrnehmung bedient sich das Gehirn zweier Signalwege: des schnell reagierenden sympathischen Nervensystems, welches vorwiegend Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) als Neurotransmitter sowie Neuropeptide als Mediatoren verwendet, sowie der langsamer reagierenden Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Rensing et al., 2006).

Unter dem Einfluss akuter Stressoren (Schreckreaktionen, Angst, körperliche Anstrengungen sowie psychosoziale Stressoren) kommt es zunächst zur vermehrten Ausschüttung von A und NA aus dem Nebennierenmark. Diese wirken über spezifische Rezeptoren direkt auf Herz, Kreislauf, Blutgefäße, Atmung, Leber, Darm, Fettgewebe und Skelettsystem und erhöhen dadurch die physische Reaktionsbereitschaft des Körpers (Rensing et al., 2006). Sie können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, führen jedoch durch Aktivierung des Vagusreizes zu einer, durch die neuronale Feuerrate calciumabhängig, verstärkten Ausschüttung von NA aus den Synapsen im zentralen Nervensystem (de Kloet et al., 2005). Die Wirkung von NA

und Adrenalin im synaptischen Spalt endet, indem sie über die postsynaptische Membran wieder aufgenommen und entweder zur Wiederverwendung in Vesikel verpackt oder enzymatisch über die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut werden (Bear et al., 2009). Dies geschieht jedoch nur mit ca. 80 % des NA, während 20 % verloren gehen und über die Blutbahn ausgeschieden werden, wodurch eine stetige, L-Tyrosin-abhängige, Neusynthese von NA erfolgen muss (Fuchs und Flügge, 2004). Tyrosin-Hydroxylase (TH), das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Katecholaminsynthese, lässt sich in diesen Fällen vermehrt nachweisen (Kumer and Vrana, 1996).

Die höchste Konzentration noradrenerger Neuronen findet sich im Locus Coeruleus, der vielfältige Projektionen im gesamten Hirngebiet und Rückenmark unterhält (Berridge and Waterhouse, 2003, Gibbs et al., 2010, Philippsen, 2007). Zu den bedeutendsten Verbindungen in Bezug auf die mit der Gedächtnisbildung, dem -abruf und der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisleistungen in Verbindung gebrachten neuroanatomischen Hirnareale gehören afferente Verbindungen aus dem präfrontalen Kortex (Arnsten, 1998, Arnsten and Li, 2005), dem Neokortex, der Amygdala und dem Hypothalamus (Aston-Jones et al., 1991, Jodoj et al., 1998, Charney, 2003).

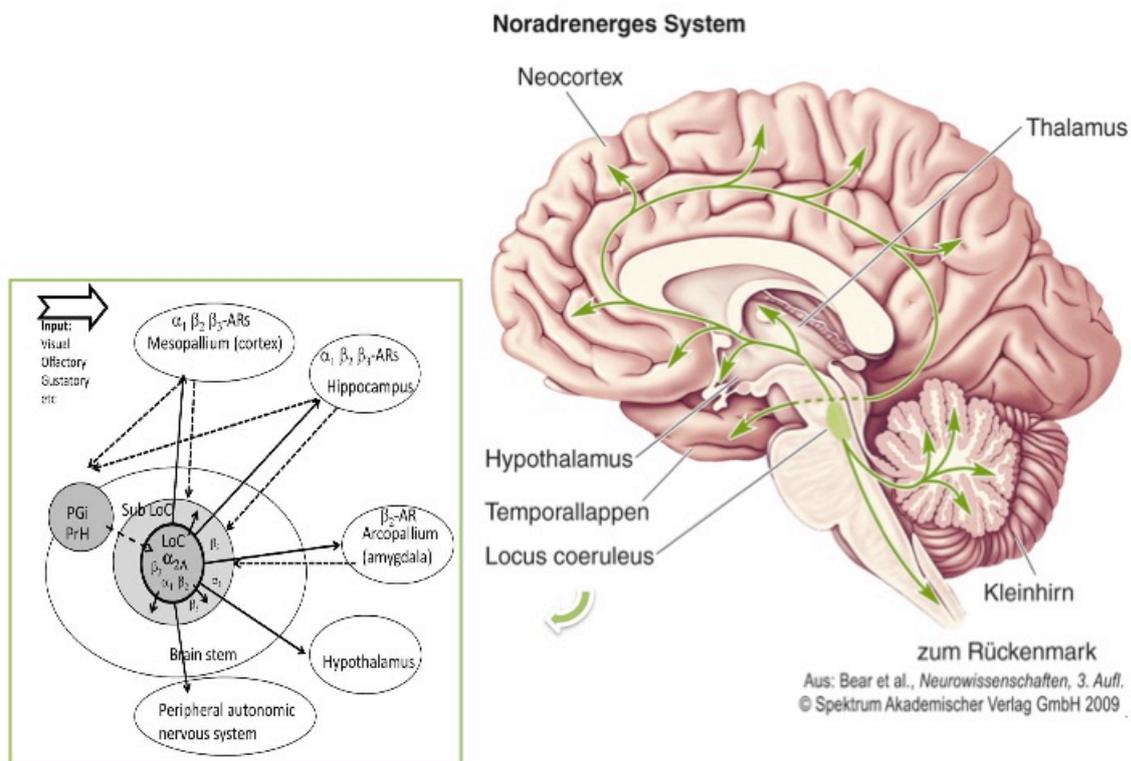


Abbildung 4: Noradrenerges System (Bear et al., 2009) mit afferenten (-) und efferenten (-) Bahnen des Locus Coeruleus (hier: LoC) (Gibbs et al., 2010)

Die Efferenzen werden aufgrund ihrer Vielzahl in drei anatomische Bündel untergliedert, wonach das dorsale noradrenerge Bündel insbesondere den kaudalen und lateralen Hypothalamus bis hin zu den telencephalen Zielzellen Amygdala, Bulbus Olfactorius, medialer Septumkern, Nucleus periventricularis und paraventricularis sowie zum gesamten Neokortex zieht (ausführliche Darstellung in Philippsen, 2007, Roozendaal et al., 2008). Damit nimmt der LC über seine Verbindung zur Amygdala Einfluss auf die sympathische Aktivität und eine essenzielle Rolle im Rahmen der emotionalen Verarbeitung ein (Rensing et al., 2006, McGaugh, 2000). Das ventrale Bündel leitet Efferenzen in tiefer gelegene Hirnareale wie den Hypothalamus, Hirnstamm, die Basalganglien sowie zum limbischen System (Moore, 1982). Projektionen in und aus dem Nucleus tractus solitarius hingegen sind bedeutend für den Blutdruck, indem sie den Blutfluss durch Beeinflussung des vagalen Gefäßtonus am Herzen in Koordination zur Herzfrequenz steuern (Review mit umfassender Diskussion der Literatur in Guyenet, 2006).

Des Weiteren bestehen reziproke Verbindungen des Locus Coeruleus zu den Corticotropin-releasing Hormone (CRH)-haltigen Neuronen des paraventriculären Hypothalamus, wodurch es zu einer Verknüpfung mit dem neuroendokrinen Stresssystem der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA-Achse) kommt (Rensing et al., 2006).

Exkurs: Verbindung mit der HHNA-Achse und CRH

Durch Stressoren kommt es zur Ausschüttung von CRH aus den neurosekretorischen Zellen des Nucleus paraventricularis in das Gefäßsystem des Hypophysenvorderlappens, worüber es in die corticotrophen Zellen gelangt und die Synthese von Adrenocorticotropin, (ACTH) anregt. ACTH gelangt über die Blutbahn in die Peripherie und führt an der Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Cortisol. Cortisol als lipophiles Hormon vermag seinerseits über spezifische, in Bindungsfähigkeit und anatomischer Verteilung divergierende, Gluko- und Mineralokortikoidrezeptoren (GR und MR) auf zentralnervöse Strukturen zu wirken und ist dadurch an verschiedenen neuropsychologischen Funktionen, insbesondere in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Emotionen, beteiligt (Wagner and Born, 2010). Während Cortisol zunächst über die hochaffinen MR wirkt, kommt den niedrig affinen GR, welche vornehmlich im Hippocampus und PFC, den für die Gedächtnisprozesse bedeutenden Regionen, vorkommen (Wingenfeld and Wolf, 2010), die Regeneration nach der Stressreaktion zu. Eine Regulierung erfolgt dabei durch limbische Strukturen sowie eine negative Feedbackhemmung (Rensing et al., 2006, de Kloet, 2003). Einer ausgeglichenen Balance beider Rezeptorsysteme kommt entscheidende Bedeutung für die normale Stressreaktion zu, sodass genetische oder erworbene Veränderungen der Zahl und Affinität beider Rezeptortypen zu stressinduzierten

Störungen führen können (de Kloet, 2003). CRH fungiert zudem als aktivierender Neurotransmitter im LC, wodurch es zu einer starken NA-Freisetzung im Frontalhirn kommt (Rensing et al., 2006).

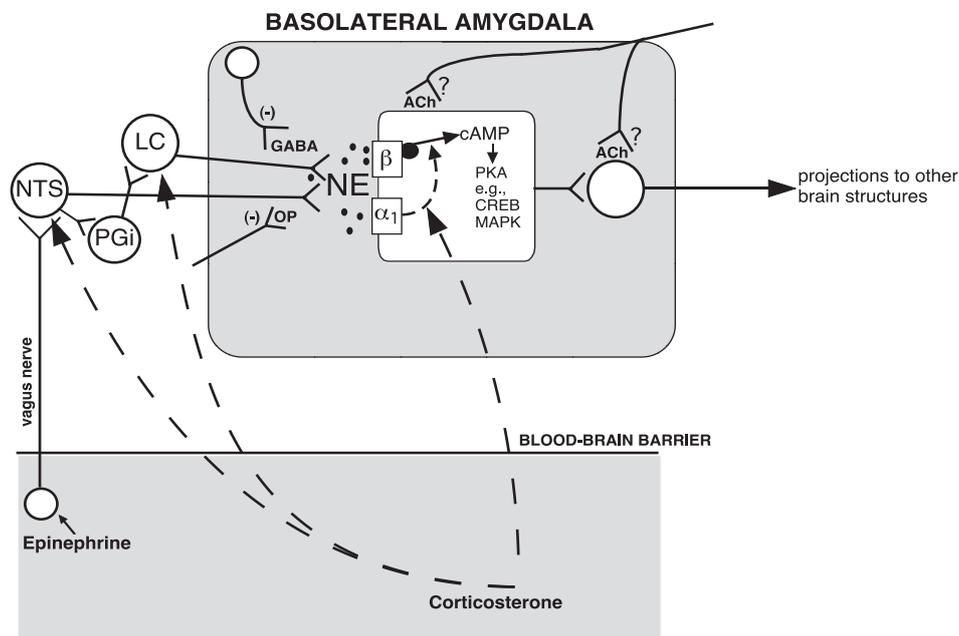


Abbildung 5: Interaktionen von Glukokortikoiden mit dem noradrenergen System der BLA (Rooszendaal et al., 2006, Rooszendaal and McGaugh, 2011)

Diese Interaktion des noradrenergen System mit Glukokortikoiden, welche die noradrenerge Aktivität der BLA durch eine synergistische Mitaktivierung modulieren und verstärken aber in zeitlich und quantitativ differierend auch beeinträchtigen können (Joëls et al., 2011), ist für verschiedene Gedächtnisbereiche und -prozesse von zentraler Bedeutung (Rooszendaal et al., 2002, 2006, van Stegeren et al., 2010, 2007, Kukulja et al., 2008, Hurlmann et al., 2007, 2008, Rooszendaal and McGaugh, 2011), jedoch nicht Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

1.2.2 Die adrenergen Rezeptoren

Die Steuerung der Freisetzung von NA und A als Ca_2 -abhängiger Exocytoseprozess wird von Adrenorezeptoren reguliert. Dabei handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sog. Polypeptide der Plasmamembran mit sieben Transmembrandomänen (α -Helices) und jeweils zwei strukturell verschiedenen Transmitterbindungsstellen (Rensing et al., 2006, Bear et al., 2009).

Es werden Alpha1-, Alpha2- und Beta-Rezeptoren mit jeweils drei Untertypen unterschieden (Civantos Calzada and Alexandre de Artiòano, 2001, Bylund et al., 1994). Sie können lokal

verschieden vorkommen und ihre Stimulierung zu differierenden, *second messenger*-vermittelten Zellprozessen führen (Rensing et al., 2006, Berridge and Waterhouse, 2003).

Im Gehirn finden sich Alpha1- und Beta-Rezeptoren vorwiegend postsynaptisch in Neokortex, Thalamus und Bulbus Olfactorius, in geringerer Zahl an Hippocampus und Hypothalamus (Philippsen, 2007, Berridge and Waterhouse, 2003). Während die Beta-Rezeptoren in diesen Bereichen überwiegend an stimulierende G-Proteine gekoppelt sind, deren Aktivierung zum intrazellulären Anstieg von cAMP führt, setzt Stimulierung von Alpha1-Rezeptoren über Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP₂), ähnlich wie Alpha2-Rezeptoren über inhibitorische G-Protein/cAMP-gekoppelte *second messenger* Prozesse, hemmende Prozesse in Gang (Dohlman et al., 1991). Alpha2-Rezeptoren kommen je nach Subtyp prä- und postsynaptisch an Astrozyten, in Hirnstamm, Pons, Mittelhirn, Hypothalamus, Septum, Amygdala, olfaktorischem System, Hippocampus und zerebralem Kortex vor (Wozniak et al., 2000). Die höchste Dichte von Alpha2-Rezeptoren findet sich im LC (Coull, 1994). Dabei kontrolliert der Alpha2A-Rezeptor im LC die Noradrenalin-Freisetzung in weiten Hirnarealen (Aston-Jones, 2002) und fungiert als Heterorezeptor an nicht noradrenergen Zellkörpern (Aoki and Go, 1994).

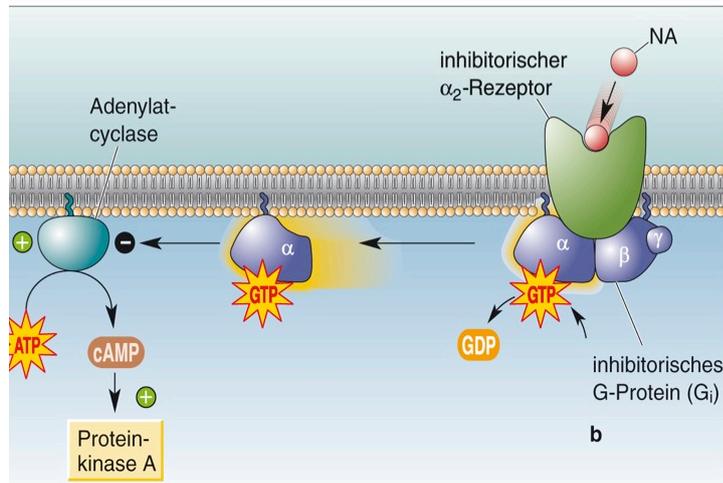


Abbildung 6: Inhibitorischer Alpha2-Rezeptor (Bear et al., 2009)

Die Kopplungsstärke von Rezeptor und G-Protein ist variabel und nimmt bei einem Überangebot von NA sowie Rezeptoragonisten oder anderen beeinflussenden Faktoren wie Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer oder Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ab (Desensitivierung); bei akutem Stress kann die Zahl herunterreguliert sein (Weiss et al., 1981). Bei entsprechendem NA-Mangel (z. B. durch Läsion noradrenerger Zellgruppen) kann die Affinität hingegen aufreguliert sein. Extrazellulär

besteht eine hohe Bindungsaffinität für NA. Präsynaptische, im LC vorkommende Alpha2-Rezeptoren fungieren zudem als Autorezeptoren und hemmen die Stimulation der weiteren NA-Ausschüttung durch neg. Rückkopplung (Wozniak et al., 2000, Coull, 1994). Sie wirken damit weitgehend antagonistisch zu den über Alpha1- und Beta-Rezeptoren vermittelten Mechanismen (Rensing et al., 2006). Bei Dauerstress kommt es – nach den postsynaptischen Rezeptoren – zu einer Verminderung oder Desensibilisierung dieser, die NA-Freisetzung kontrollierenden, Rezeptoren, mit der Folge einer dauerhaften Überaktivität noradrenerger Neuronen und eines langfristigen relativen NA-Mangels. Aufgrund dieses noradrenergen Defizits kommt es schließlich bei anhaltendem Stress zur kompensatorischen Aufregulierung der Rezeptoren (Flügge et al., 2003, Ordway et al., 2003). Während sich stressinduzierte Prozesse des sympathischen Nervensystems (SNS) und der HHNA-Achse im Rahmen der Erholungsphase normalisieren, persistieren diese rezeptoriellen Veränderungen in Alpha2A- und Alpha2C-Rezeptoren aufgrund vermehrter Genexpression und führen zu den pathophysiologischen Veränderungen, welche mit depressiven Syndromen in Verbindung gebracht werden (Flügge et al., 2003, Garcia-Sevilla et al., 1999, Ordway et al., 2003, Pacak and Palkovits, 2001). Sie sind jedoch auch möglicher Ansatzpunkt noradrenerger Stimulation, wie im Folgenden gezeigt werden soll.

1.2.3 Noradrenerger Einfluss auf Gedächtnisleistungen

In umfassenden Vorarbeiten zur Beeinflussung von Lernen und Gedächtnis konnte die Bedeutung der LC-NA-Stressachse auf verschiedenen Gedächtnisphasen sowie -bereiche verdeutlicht werden (Roozendaal et al., 2006, Schwabe et al., 2011, Joëls et al., 2011, Roozendaal and McGaugh, 2011, McGaugh and Roozendaal, 2009, 2002, Bear et al., 2009, 2002). Die dieser Arbeit zugrunde liegenden zentralen Befunde für die deklarative Gedächtniskonsolidierung und den -abruf sollen hier dargestellt werden.

Obgleich Noradrenalin zusammen mit den Monoaminen Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) nur 1 bis 2 % der zentralen Neurotransmittermenge umfasst, kommt ihm eine wesentliche Bedeutung für Exekutivfunktionen, Handlungssteuerung, Aufmerksamkeitsprozesse, Affektkontrolle sowie Lernen und Gedächtnis zu (Ferry et al., 1999, McGaugh and Roozendaal, 2009, Berridge and Waterhouse, 2003, Arnsten, 1998, Arnsten and Robbins, 2002, Arnsten and Li, 2005, Ramos and Arnsten, 2007, Riba et al., 2005).

Dabei schafft das LC-NA-Netzwerk zunächst eine basale neuronale Aktivität im Vorderhirn, welche zum Empfang sensorischer Informationen erforderlich ist (Arousal, Vigilanz). Zum

anderen verbessert und reguliert es den Empfang sowie die Verarbeitung von bewusst wahrgenommenen und/oder emotional relevanten Informationen durch die oben dargestellten afferenten und efferenten anatomischen Verbindungen zur funktionalen Integration verschiedener Hirnareale (Berridge and Waterhouse, 2003, Coull et al., 1999). Der spezifische Effekt der NA-Ausschüttung in verschiedenen Zielregionen ist dabei komplex und hängt sowohl von der intrazellulären Konzentration als auch der Verfügbarkeit und Bindungsstärke vorhandener NA-Rezeptoren ab (Sara, 2009). Auf molekularer Ebene wirkt NA auf die zellulären Wirkprinzipien von Glutamat, γ -Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin (Rensing et al., 2006).

Exkurs: Molekulare Wirkung von NA

Auf molekularer Ebene beeinflusst NA zunächst die zelluläre Erregbarkeit durch Blockierung Calcium-abhängiger Kalium-Kanäle und gesteigerter Glutamatausschüttung, wodurch sich die neuronale Feuerrate verstärkt (Sara, 2009). Inaktive Neuronen können durch eine Verstärkung der NA-Konzentration in einen aktiven Zustand überführt werden und dadurch die synaptische Plastizität erhöhen (Sara, 2009). Die noradrenerge Stimulation verstärkt zudem die Ausbildung von Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ (Hu et al., 2007), deren Bedeutung in Exkurs 1 dargestellt wurde. NA reagiert zudem mit Beta-Rezeptoren von Neuronen, welche die Adenylatcyclase aktivieren, wodurch es zur cAMP-abhängigen Verstärkung der GABA-Ausschüttung mit Folge der Unterdrückung der Purkinje-Zellen kommt (Berridge and Waterhouse, 2003). Durch die verstärkte noradrenerge Calciumfreisetzung wird die Adenylatcyclase phosphoryliert, welche ihrerseits das für emotionales und assoziatives Lernen erforderliche cAMP herstellt (Bear et al., 2009) und die synaptische Plastizität verstärkt (Harley, 2007). cAMP fördert zudem die Synthese von CREB, welches die verstärkte Genexpression und Synthese von Proteinen, die zur Überführung der Informationen in das Langzeitgedächtnis erforderlich sind, stimuliert (Silva et al., 1998, Tully et al., 2003). Über Beta1-Rezeptoren des Hippocampus spielt NA zudem eine Rolle beim Gedächtnisabruf (Murchison et al., 2004). Für Alpha2-Adrenorezeptoren zeigten Wang et al. (2011) sowie Carr et al. (2007), dass sie durch ihren inhibitorischen Effekt das ankommende Aktionspotential senken und damit eine regulierende Rolle in Bezug auf die Feuerrate pyramidaler Neuronen des medialen PFC einnehmen. Hormone wie NA, die den cAMP-Spiegel steigen lassen, fördern somit die Bildung des Langzeitgedächtnisses (Rüegg, 2011), während Blockierungen der Beta-Rezeptoren zu Gedächtnisstörungen sowie einer beeinträchtigten Konsolidierung der Informationen für das Langzeitgedächtnis führen (Cahill et al., 2000).

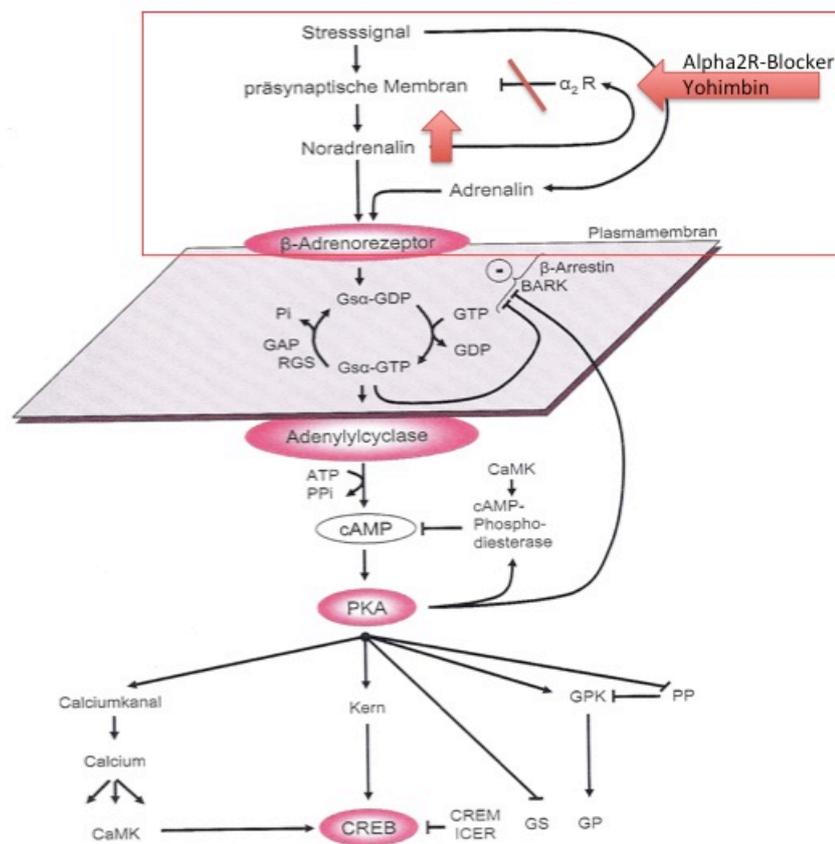


Abbildung 7: Noradrenerger Signalfluss und noradrenerge Stimulation über Blockierung des inhibitorischen Alpha2-Rezeptors mittels Antagonisten (Rensing et al., 2006)

1.2.3.1 Studien zum noradrenergen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung

Wie vorangehend dargestellt, vermag NA auf vielfältige Weise Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung zu nehmen. Den Ausführungen in Kapitel 1.1.2 folgend, sind die molekularen Prozesse, die der Konsolidierung zugrunde liegen, insbesondere kurz nach der Aufnahme der Informationen störanfällig (Rüegg, 2011). Diese Feststellung wird durch vielfältige tierexperimentelle Befunde gestützt, wonach es durch die Gabe von Proteinsynthesehemmern oder nach einer elektrokonvulsiven Therapie zur Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung kam (Squire, 1975, Davis and Squire, 1984, Squire, 1986, Lisanby et al., 2000, Lamprecht and LeDoux, 2004). Untersuchungen im Rahmen experimentell induzierter retrograder Amnesie an Tieren verfestigten diese Annahme, indem sie mit der Gabe von Agonisten und Antagonisten an adrenergen Rezeptoren nach dem Lernen bessere Gedächtnisleistungen fanden (Gold and Van Buskirk, 1975, Roozendaal and McGaugh, 2011). So konnte der Einfluss der Beta-Rezeptoren auf die späte Phase der Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen und ein positiver Zusammenhang zwischen der NA-Aktivität und der Gedächtniskonsolidierung postuliert werden. Grundlage dafür waren

tierexperimentelle Untersuchungen, in denen beispielsweise Sara et al. (1999) ihren Versuchstieren Gerüche als Lerninhalte vorgaben. Zusammenfassend zeigen die Befunde bei systemischer Gabe oder lokaler Infusion von Agonisten an den adrenergen Rezeptoren (insbesondere Beta-Rezeptor-Agonisten wie Propranolol) in die BLA nach dem Lernen eine verbesserte Gedächtniskonsolidierung (Hatfield and McGaugh, 1999, Liang et al., 1990, 1983, 1986, 1985, Introini-Collison et al., 1992), während sich unter Gabe von entsprechenden Rezeptorantagonisten eine deutliche Beeinträchtigung der Konsolidierung zeigt (Cahill et al., 2000, Huff et al., 2005, Ferry et al., 1999, Hatfield and McGaugh, 1999, Roozendaal and McGaugh, 2011).

Gleiches gilt für die tierexperimentelle Gabe von adrenergen Agonisten und Antagonisten am präsynaptischen Alpha2-Rezeptor (O'Carroll et al., 1999, van Stegeren, 2008, van Stegeren et al., 2005, McGaugh, 2004). So zeigten insbesondere Gibbs et al. (2010) an jungen Hühnern eine verbesserte Gedächtniskonsolidierung bei Unterscheidungsaufgaben durch die Unterdrückung präsynaptischer Alpha2-Rezeptoren mittels Injektion des selektiven Alpha2A-Rezeptorantagonisten BRL 44408 und mittels des nicht selektiven Rezeptorantagonisten Yohimbin jeweils 30 Minuten nach dem Training in den LC.

Neben tierexperimentellen Studien wurde der noradrenerge Einfluss auf Gedächtnisleistungen auch in Humanexperimenten untersucht, die andere Anforderungen an das Design stellen, insbesondere an die Operationalisierung der Gedächtnisleistung und an die zu verabreichenden Wirkstoffe. So werden zur Überprüfung des Einflusses von NA auf die Gedächtniskonsolidierung im Humanexperiment vorwiegend direkte Gedächtnistests, die sich nach zeitlicher Valenz zwischen Lern- und Testphase, verwendetem Material und Methodik der Testphase unterscheiden, verwendet (Kundermann, 2005). Zur Überprüfung semantischer Fakten finden, unter Beachtung einer Hemisphärenspezialisierung bei der Verarbeitung verbaler und visuell-räumlicher Stimuli, Wortlistenparadigmen (z. B. AVL, VLMT), aber auch visuelles Material (z. B. Subtest „visual reproduction“ aus WMS-R, Wechsler, 1987) in unmittelbarer und auch in verzögerter Abrufvariante Verwendung (Kundermann, 2005, Beblo, 2010). Eine noradrenerge Einflussnahme erfolgt im Rahmen eines Placebo-kontrollierten, parallelisierten Designs durch Gabe eines Wirkstoffes vor oder nach dem Lernen von Informationen entsprechend des zu untersuchenden zeitlichen Gedächtnisprozesses. Die emotionale Valenz des verwendeten Materials, die Methodik der Testphase (z. B. Emotionalität des Lernkontextes) oder die zeitliche Valenz zwischen Lern- und Testphase werden üblicherweise variiert (Chamberlain et al., 2006). Zur differentiellen

Darstellung verwenden einschlägige Studien agonistische und antagonistische Liganden am Alpha1- und Beta-Rezeptor (ausführliche Darstellung in Schmidt, 2010).

Zusammenfassend zeigt der diesbezügliche Forschungsstand verbesserte Gedächtnisleistungen bei der Konsolidierung unter noradrenerger Stimulation und Beeinträchtigungen unter noradrenerger Blockade (O'Carroll et al., 1999, Chamberlain et al., 2006, McGaugh and Roozendaal, 2009, Cahill et al., 2003, van Stegeren, 2008).

In einer prototypischen Studie zu dieser Fragestellung verabreichten Cahill und Alkire (2003) ihren gesunden Probanden (je nach Experimentalgruppe) intravenös Noradrenalin oder Kochsalz. Anschließend zeigten sie den Teilnehmern der Studie eine Serie von 21 Bildern mit unterschiedlicher emotionaler Valenz. Im Resultat offenbarte sich eine bessere Abrufleistung derjenigen Bilder, die mit einem höheren, durch NA verursachten Arousal zum Zeitpunkt der Encodierung in Verbindung standen. Zudem fanden Cahill und Alkire (2003) einen Zusammenhang zwischen der elektrodermalen Aktivität während der Encodierung und der Gedächtnisleistung bezüglich der entsprechenden Bilder: Eine erhöhte elektrodermale Aktivität während der Encodierung eines Bildes vergrößerte die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Bild später erinnert wurde. Dieser Befund kann als weiteres Indiz der Beteiligung noradrenerger Stimulation auf die untersuchten Effekte gedeutet werden. Zur weiteren Überprüfung der noradrenergen Aktivierung folgten dieser Studie Untersuchungen des Blutdruckes (Cameron et al., 2000) bzw. der Serum-Alpha-Amylase (Rohleder and Nater, 2009) während Lernprozessen, die ein ähnliches Bild ergaben.

Eine Studie von Cahill (1994) verdeutlicht die Wichtigkeit der Beta-Rezeptoren zum Zeitpunkt der Encodierung emotional valenzierten Materials. Nach Gabe von Propanolol, einem Beta-Rezeptoren-Blocker, vor dem Lernen einer emotional valenzierten Geschichte zeigten die Probanden in seinem Experiment eine schlechtere Leistung beim Wiedererkennen und Abruf einzelner Komponenten der Geschichte (Cahill et al., 1996, van Stegeren et al., 2005). Bei entsprechender Gabe nach der Encodierung fand sich dieser Effekt hingegen nicht (Chamberlain et al., 2006). Zudem können Befunde den noradrenergen Einfluss auf die Encodierung und Konsolidierung emotionaler Inhalte vielfach nachweisen (Roozendaal et al., 2003, 2004a, 2006, 2008, van Stegeren et al., 2005).

Dem gegenüber haben sich vergleichsweise wenige Studien mit dem Einfluss noradrenerger Stimulation über Alpha-Rezeptoren befasst (Chamberlain et al., 2006). Eine noradrenerge Modulation über Beeinflussung des Alpha2-Rezeptors untersuchten O'Carroll et al. (1999),

indem sie Gesunden in einem Placebo-kontrollierten Design 20 mg des Alpha2-Rezeptorantagonisten Yohimbin oder den selektiven Beta1-Rezeptoren-Blocker Metoprolol vor der Ansicht emotionaler Bilder gaben. Danach erinnerten die Testpersonen unter Einfluss von Yohimbin signifikant mehr Informationen im Spätabruf als die Placebogruppe. Demgegenüber führte die Gabe von Metoprolol zu einem signifikant schlechteren Abruf bei Gesunden. In einer weiteren, ebenfalls Placebo-kontrollierten Studie von Southwick et al. (2002b), die ihren Probanden (N=14) fünf Minuten nach Ansicht von 12 Bilder unterschiedlichen emotionalen Gehaltes 0,4 mg/kg Yohimbin intravenös applizierten, konnte dieses Ergebnis jedoch nicht repliziert werden. Nachfolgende Studien verwandten zur weiteren Untersuchung des NA-Einflusses auf emotionale Gedächtnisinhalte insbesondere das aus der Gruppe der SNRI stammende Reboxetin und konnten so verbesserte Gedächtnisleistungen emotionaler, nicht aber neutraler Inhalte nachweisen (Harmer et al., 2003, Harmer et al., 2004, Kukulja et al., 2008, Hurlemann et al., 2007, Onur et al., 2009). Aktuelle Studien setzen bei der Untersuchung der noradrenergen Stimulation unter Beteiligung von Beta-Rezeptor-Agonisten zudem bildgebende Verfahren ein. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen für eine Beteiligung der Amygdala bei der Encodierung emotionaler Inhalte (Strange and Dolan, 2004) und stützen die bereits in Kapitel 1.1.3. dargestellten Annahmen zu den am deklarativen Gedächtnis beteiligten neuroanatomischen Strukturen. In einer aktuellen Untersuchung zeigen Segal und Cahill (2009) zudem, dass der über die sAA gemessene Grad der noradrenergen Aktivierung die Stärke der nachfolgenden Konsolidierung vorhersagt.

Obgleich diese ersten Untersuchungen zu einer noradrenergen Beeinflussung der (emotionalen) Gedächtniskonsolidierung mit Yohimbin wichtige Ergebnisse erbrachten, zeigt sich ein noch unklares Bild der entsprechenden Wirkungen der noradrenergen Einflussnahme über Alpha2-Rezeptoren.

1.2.3.2 Studien zur noradrenergen Einflussnahme auf den autobiografischen Gedächtnisabruf

In der Literatur lassen sich nur wenige Studien zur noradrenergen Modulation von Abrufleistungen finden (Floresco and Jentsch, 2010, Roozendaal et al., 2004b, Roozendaal and McGaugh, 2011). Dabei wird experimentell zwischen freiem Abruf, geförderter Reproduktion und Wiedererkennen unterschieden (Squire and Wixted, 2011, Kundermann, 2005), wobei eine noradrenerge Beeinflussung vor der Abrufaufgabe erfolgt.

Die wenigen veröffentlichten Untersuchungen widmeten sich vornehmlich dem Effekt von GC und Stress auf den Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte. Hier zeigte sich überwiegend eine Beeinträchtigung der Abrufleistungen bei vorangegangener GC-Gabe oder Stress in Human- und Tierexperimenten (Terfehr et al., 2011). Der Effekt war bei emotionalem Material stärker ausgeprägt und spricht für die in Kapitel 1.2.1 dargestellte Bedeutung der Beteiligung des noradrenergen Systems über die BLA bei der Wirkung von GC (Schwabe et al., 2011). So konnte eine synergistische Gabe von Beta-Blockern die Wirkung der GC aufheben (de Quervain et al., 2007). Sofern NA und GC in gleichem Zeitrahmen agieren und sich gegenseitig beeinflussen können (Joëls et al., 2011) bedurfte die getrennte Betrachtung der noradrenergen Einflüsse weiterer Untersuchungen. Im tierexperimentellen Setting konnte durch verstärkte NA-Ausschüttung mittels pharmakologischer Manipulation mit Agonisten an Beta- und Alpha-Rezeptoren (Sara and Devauges, 1989) oder elektrischer Stimulation des LC (Sara and Devauges, 1988) ein erleichterter Wiederabruf von Informationen beobachtet werden. Dementsprechend kann von einer wesentlichen Beteiligung des LC-NA-Systems an diesem Prozess ausgegangen werden (Sara, 2009, Floresco and Jentsch, 2010) und die Notwendigkeit der noradrenergen Stimulation für den Wiederabruf nachgewiesen werden (vgl. Reviews von Roozendaal and McGaugh, 2011, Murchison et al., 2004). Die Infusion des Beta-Rezeptor-Antagonisten Propranolol führte hingegen zur Beeinträchtigung des Objekt-Wiedererkennungsgedächtnisses (Roozendaal et al., 2008), während die Gabe von Beta-Agonisten den Abruf verbesserte (Mueller et al., 2008).

Aufgrund der Beteiligung der Amygdala bei der Encodierung emotionaler Informationen konnte ein verbesserter Abruf dieser Inhalte unter noradrenerger Aktivierung der BLA gefunden werden (Roozendaal, 2002, Erk and Kiefer, 2003, Cahill et al., 1996, Hamann et al., 1999). So zeigten Hamann et al. (2002, 1999), dass das Maß der Aktivierung der BLA zum Encodierungszeitpunkt für positive und negative Bilder mit den Abrufleistungen einen Monat später korreliert. Hurlmann et al. (2005) replizierten dies für episodische (autobiografische) Stimuli und zeigten, dass die noradrenerge Beeinflussung vor dem Encodieren das emotionale Arousal bestimmt und mit der Wahrscheinlichkeit eines späteren Wiedererinnerns in Verbindung steht. Oddo (2009) gelang es in einer bildgebende Untersuchung eine zeitabhängige Modulation neuronaler Korrelate beim Abruf episodisch-autobiografischer Erinnerungen darzustellen. Der Einfluss noradrenerger Stimulation auf autobiografische Abrufleistungen im Allgemeinen und insbesondere über Beeinflussung des Alpha2-Rezeptors wurde bisher noch nicht untersucht.

1.2.4 *Pharmakologische Beeinflussung mittels Yohimbin*

Als geeigneter Wirkstoff der noradrenergen Stimulation über den Alpha2-Rezeptor fand Yohimbin tier- und humanexperimentell vielfach Verwendung (Gibbs et al., 2010, O'Carroll et al., 1999, Southwick et al., 2002b).

Das aus der Gruppe der Indolalkaloide stammende Yohimbin (Methyl-17 α -Hydroxy-16 α -Yohimbancarboxylat) ist ein hochpotenter, nicht selektiver Antagonist an Alpha2-Adrenozeptoren, der durch seine lipophile Eigenschaft die Blut-Hirn-Schranke passieren und sowohl peripher als auch zentral wirken kann (Hedner et al., 1992). Aufgrund seiner spezifischen Wirkung wurde Yohimbin bereits frühzeitig in Studien zur Erforschung des noradrenergen Systems verwandt (Goldberg and Robertson, 1983). Durch Blockierung der präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren und der damit verbundenen negativen Feedbackhemmung wirkt Yohimbin funktionell als Agonist im LC-NA-System und führt zu einer Aktivierung der Noradrenalin- und Adrenalinausschüttung (Rensing et al., 2006, Goldberg and Robertson, 1983, Hedner et al., 1992) sowie dem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Phillips et al., 2000).

Yohimbin wird unter oraler Gabe gut absorbiert und erreicht nach 45 bis 60 Minuten seine Maximalkonzentration (Owen et al., 1987). Die Bioverfügbarkeit unterliegt dabei starken individuellen Schwankungen und liegt im Median zwischen 22 und 33 % (Le Corre et al., 1999, Le Verge et al., 1992), der Abbau erfolgt vorwiegend über den hepatischen Metabolisierungsweg (ausführliche Darstellungen in Tam et al., 2001). Während pharmakologische Studien mit Yohimbin bei Gesunden divergierende Effekte zeigten (Southwick et al., 2002a, O'Carroll et al., 1999), konnten bei Patienten mit Angsterkrankungen vermehrte Panikattacken, eine subjektiv empfundene Steigerung von Angst und Panik sowie der Herzfrequenz (Vasa et al., 2009), bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung konnte eine deutliche Steigerung von Flashbacks beobachtet werden (Southwick et al., 2007).

Eine Nachweisbarkeit der Manipulation des noradrenergen Systems gelingt über verschiedene biologische und klinische Marker. Dabei fungiert die Serum- α -Amylase (sAA), ein in den Speicheldrüsen produziertes und in den Mundraum ausgeschüttetes Isoenzym, als stresssensitives Kennzeichen des sympathischen Nervensystems (Chatterton Jr et al., 1996, Nater and Rohleder, 2009, Rohleder and Nater, 2009, Strahler et al., 2010b). So konnten verschiedene human- und tierexperimentelle Studien den Nachweis erbringen, dass Alpha-

und Beta-adrenerge Pharmaka wie insbesondere der Alpha2-Rezeptor-Antagonist zu einem signifikanten Anstieg der sAA führten (Ehlert et al., 2006a, Speirs et al., 1974), während Beta-Rezeptorantagonisten zu einem Abfall derselben führten (Ehlert et al., 2006b, Nater and Rohleder, 2009, Chatterton Jr et al., 1996). Diese Veränderungen reflektieren zudem die zentrale noradrenerge Ausschüttung (Segal and Cahill, 2009). Die Sekretion wird durch Stimulierung Beta-adrenerger Rezeptoren gesteuert (Gallacher and Petersen, 1983); Messungen unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit Spitzen in den späten Nachmittagsstunden (Rohleder and Nater, 2009) und einer generell höheren Sekretion im Alter (Strahler et al., 2010a, Strahler et al., 2010b). Insbesondere unter Yohimbin und dem Beta-adrenergen Agonisten Isoprenalin konnte ein signifikanter Anstieg der sAA beobachtet werden (Ehlert et al., 2006a, Speirs et al., 1974), während die Gabe von Beta-adrenergen Antagonisten wie Propranolol zu einem Abfall der sAA führte (Strahler et al., 2010a) (Speirs et al., 1974, van Stegeren et al., 2005).

Als klinische Kontrollmarker wurden in vielfältigen Untersuchungen insbesondere Herzrate und Blutdruckveränderungen herangezogen, welche unter pharmakologischer Beeinflussung Effekte am Alpha2-Rezeptor zeigten (Philippsen, 2007, Cameron et al., 2000).

Allerdings zeigten sich die vorangegangenen pharmakologischen Studien nicht einheitlich hinsichtlich der für diesen Wirkeffekt erforderlichen Dosis (Tam et al., 2001). Die Mehrzahl wies moderate Effekte auf den Blutdruck erst ab einer Dosierung von 20 bis 30 mg Yohimbin auf (Turetsky and Fein, 2002, Cameron et al., 2000, Petrie et al., 2000, Grossman et al., 1993, 1991, Charney et al., 1987, 1983, Goldberg et al., 1983). Soweit bekannt, wurde die vorliegend verwandte orale Einmaldosis allein in der Studie von Grasing et al. (1996) verwandt. Diese konnten im Rahmen einer pharmakologischen Wirkstudie an 32 gesunden männlichen Probanden bei einer Gabe von 5,4 mg Yohimbin keinen signifikanten Effekt auf Herzrate oder Blutdruck nachweisen. Hinsichtlich der Herzrate konnten Studien nur geringe Steigerungen unter Yohimbin (Goldberg et al., 1983, Grossman et al., 1991, Sommer et al., 2011) aufzeigen, die bei oraler Gabe erst ab Dosen von 45,5 mg beschrieben wurden (Tam et al., 2001, Peskind et al., 1995).

Als sensitiver Marker für die HHNA-Achse wurde Cortisol identifiziert (Kirschbaum and Hellhammer, 1994, Pruessner et al., 1997, Strahler et al., 2010b). Trotz einzelner gegenteiliger Befunde (Yotsui, 2001, Charney et al., 1986) findet sich in vorangegangenen Studien vielfach eine „Cortisol-Antwort“ auf eine pharmakologische Stimulation mit einer höheren Dosis Yohimbin (Price et al., 1986, Charney et al., 1987, Krystal et al., 1992,

Sommer et al., 2011, Grunhaus et al., 1989, 1990). Dieser Effekt zeigte sich im Besonderen bei Panikerkrankungen (Tam et al., 2001, Charney et al., 1987), aber auch bei der vorliegend untersuchten Major Depression (Price et al., 1986).

Der Einfluss von Veränderungen des noradrenergen Systems in der Ätiopathogenese und Klinik der Depression (Ressler and Nemeroff, 2000, Krishnan and Nestler, 2008, Goddard et al., 2010, Gold and Chrousos, 2002) ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

1.3 Depression und Gedächtnis

1.3.1 Beschreibung des Störungsbildes der Major Depression

Die Major Depression (MD) wird aufgrund der sie kennzeichnenden Beeinträchtigung der Stimmung und Gefühlswelt, des Antriebs und der Interessenlage den affektiven Störungen gezählt. Sie wird dabei durch ihre Symptome, ihren Verlauf, die Schwere sowie die besondere Ausprägung der Symptomatik mithilfe der diagnostischen Instrumentarien ICD 10 (Weltgesundheitsorganisation et al., 2005, Dilling and Organization, 2006) und DSM IV (Saß et al., 1996) von anderen affektiven Störungen abgegrenzt (Hegerl and Rupprecht, 2006).

	ICD-10	DSM IV
Stimmung	Fast täglich mindestens 2: <ul style="list-style-type: none"> ■ Depressive Stimmung ■ Interessenverlust oder Verlust der Freude ■ Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit 	Fast täglich mindestens 1: <ul style="list-style-type: none"> ■ Depressive Stimmung ■ Interessenverlust oder Verlust der Freude
Dauer	Mindestens 2 Wochen	Mindestens 2 Wochen
Erforderliche Symptome	Mindestens 1 weiteres Symptom	Mindestens 4 weitere Symptome
Liste möglicher Symptome	Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls Unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (subjektiv oder objektiv) ^a Schlafstörungen Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (mit entsprechenden Gewichtsveränderungen)	Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (nicht nur subjektiv) Schlafstörungen Gewichtsverlust oder -zunahme oder verminderter bzw. gesteigerter Appetit Müdigkeit oder Energieverlust
Art der psychosozialen Beeinträchtigung	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen
Ausschlusskriterien	Falls psychotische Symptome, dann jedoch keine für Schizophrenie typische wie z.B. Ich-Störungen oder akustische Halluzinationen Nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt	Keine reine Trauerreaktion (d.h. länger als 2 Monate nach Todesfall persistierend) Nicht substanzinduziert oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt

Abbildung 8: Kriterien der Major Depression (Hegerl and Rupprecht, 2006)

Dabei lassen sich aufgrund unterschiedlicher Ausprägung diverser Symptome nach heutigem Forschungsstand in Bezug auf Diagnostik und Behandlung verschiedenartige, untergeordnete Endophänotypen unterscheiden (Schmidt et al., 2011). Eine Einteilung des Schweregrades erfolgt nach der Depressions-Skala von (Hamilton, 1960).

Exkurs: Prävalenz und Inzidenz depressiver Erkrankungen

Depressive Erkrankungen können unabhängig von Geschlecht, Alter sowie intellektuellem und sozioökonomischem Hintergrund vorkommen und stellen aufgrund der ökonomischen Kosten sowie der Beeinträchtigung der individuellen Lebensqualität ein bedeutendes gesellschaftliches Problem dar (Bloom, 2004). Nach Studien der WHO gehören sie zu den Erkrankungen mit der bedeutendsten Beeinträchtigung von Lebensjahren (YLD) und zeigten die vierhäufigste Mortalität weltweit (Ustun et al., 2004, WHO, 2008). Der World Mental Health Report(2008) zeigt eine geschätzte Lebenszeitprävalenz für affektive Erkrankungen von minimal 3,3 % in Nigeria, über 9,9 % (manische Erkrankungen ausgeschlossen) in Deutschland bis zu einem Wert von 21,4 % in den USA (Kessler et al., 2009). Die Punktprävalenz für depressive Erkrankungen in Deutschland liegt unter Einbeziehung subklinischer Zustände bei 10 bis 14 % (Hegerl and Rupprecht, 2006), das Ersterkrankungsalter zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, wobei Frauen aufgrund verschiedener, noch unzureichend untersuchter Faktoren (hormonelle Faktoren, Stresssensitivität, Traumatisierungen) doppelt so häufig wie Männer erkranken (Hautzinger, 2006). Zudem gehen depressive Erkrankung mit einer erhöhten Morbidität in Bezug auf die Entstehung von koronaren Erkrankungen, Diabetes mellitus, Infektions- und Krebserkrankungen einher und verschlechtern die Prognose im Rahmen chronischer Krankheitsbilder. Nach Schätzungen sterben ca. 15 % der Betroffenen infolge der Depression durch Suizid (Krishnan and Nestler, 2008, Hegerl and Rupprecht, 2006).

1.3.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei depressiven Störungen

Wie bereits aus den diagnostischen Kriterien in Kapitel 1.3.1 deutlich wird, stellen neben affektiven Symptomen insbesondere kognitive Beeinträchtigungen ein bedeutendes Symptom im Rahmen der MD dar (Beblo and Herrmann, 2000, Burt et al., 1995, Beblo, 2010).

Bereits 1997 fasste Veiel (1997) in einer Metaanalyse signifikante Beeinträchtigungen Depressiver zusammen: Demnach zeigen sich Defizite in den exekutiven Funktionen der Handlungskontrolle und kognitiven Flexibilität sowie im episodischen Gedächtnis (Beblo et al., 1999, Beblo, 2010, Gauggel and Rathgeber, 2002). Ferner fanden sich nachweisbare Beeinträchtigungen der verbalen und räumlich-konstruktiven Fähigkeiten, der Visuomotorik, der Reaktionsgeschwindigkeit sowie des verbalen und visuellen Gedächtnisses gegenüber

gesunden Kontrollprobanden (Veiel, 1997, so auch die Metaanalyse von Austin et al., 2001). Hinsichtlich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsbeeinträchtigung finden sich hingegen kaum differenzierte empirische Studien (Beblo and Lautenbacher, 2006, Beblo, 2010).

Bei der Untersuchung der Gedächtnisleistungen Depressiver widmeten sich die meisten Studien dem deklarativen Gedächtnis und wiesen Verbindungen zu Beeinträchtigungen nach (vgl. Beblo, 2010, Austin et al., 2001, Brand et al., 1992, Hammar and Årdal, 2009). Unterschiede ergaben sich, neben den verschiedenen Abrufbereichen, bei der Art des verwendeten Materials (verbales vs. visuelles Gedächtnis (Moscovitch, 1992)). Einzelne Studien fanden hingegen keine beeinträchtigten Gedächtnisleistungen bei Depressiven, so Grant et al. (2001) sowie Den Hartog et al. (2003) bei jungen ambulanten Patienten.

Mithilfe eines Wortlistenparadigmas, bei dem in fünf Durchgängen 15 Wörter gelernt werden mussten und nach dem jeweiligen Durchgang abgefragt wurden, konnten Brand et al. (1992) bei depressiven Patienten zunächst eine Beeinträchtigung in beiden Bereichen, „Wiedererkennen“ und „freier Abruf“, nachweisen. Nach dem fünften Durchgang war hingegen nur noch die Leistung beim „freien Abruf“ herabgesetzt. Auch in weiteren Studien zeigten Depressive vor allem Defizite beim „freien Abruf“ auf, wohingegen das Wiedererkennen weniger beeinträchtigt war (Calev and Erwin, 1985, Watts and Sharrock, 1987, Beblo and Lautenbacher, 2006). Erklärungsversuche fanden sich unter Zuhilfenahme des Paradigmas „effortful processes“ bei Beteiligung assoziierter Funktionen (Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen) und „automatic processes in memory“ mit nur minimaler Beteiligung anderer Funktionen an Gedächtnisleistungen (Hasher and Zacks, 1979, Hammar et al., 2003a). Danach waren Defizite im „freien Abruf“ nicht allein durch eine Beeinträchtigung von mit Gedächtnisleistungen verbundenen Funktionen erklärbar (Beblo, 2010). Daraus könnten sich Hinweise für eine Beeinträchtigung auf der Stufe der Suche bzw. des Abrufes ergeben (Beblo and Lautenbacher, 2006, Beblo, 2010). Studien hingegen, die keine Dissoziation zwischen Wiedererkennen und „freiem Abruf“ bestätigen (Brown et al., 1994), sprechen eher für eine Behinderung vorgeschalteter Prozesse (Encodierung, Konsolidierung) im Rahmen der Depression.

Neben dem Alter als Moderatorvariable (Veiel, 1997, Austin et al., 2001, Burt et al., 1995) sowie ersten Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechtes (Krauseneck et al., 2010) hat die emotionale Valenz des verwendeten Testmaterials wesentliche Bedeutung. So zeigten Befunde, dass depressiv verstimimte Personen dazu neigen, sich eher an Informationen mit negativer emotionaler Valenz zu erinnern (Denny and Hunt, 1992, anders Ilsley et al., 1995,

die keinen Hinweis auf den Einfluss der Valenz der Stimuli fanden). Vielfältige nachfolgende Studien bestätigten den Befund einer besseren Erinnerung an negativ valenzierte Wörter im Rahmen eines negativen Schemas für Aufmerksamkeit und Erinnerung bei der Depression (Watkins, 2002, Dalgleish et al., 2007, Dalgleish and Watts, 1990). Dies ist jedoch nicht als isoliertes kognitives Defizit, sondern vielmehr im Rahmen einer Gedächtnisverzerrung zu bewerten, als Stimmungs-Kongruenz-Effekt (Beblo, 2010). Mit Besserung der affektiven Symptomatik konnte eine Verbesserung dieser subjektiv berichteten Gedächtnisprobleme nachgewiesen werden, die in neuronalen Korrelaten Bestätigung fand (Antikainen et al., 2001, Hamilton and Gotlib, 2008).

Im Rahmen der verminderten Leistungen bei verschiedenen episodischen (autobiografischen) Gedächtnisaufgaben (ausführliche Diskussion in: Hertel and Hardin, 1990) bestätigten sich diese Befunde. Testgrundlage bildetet vielfach der Autobiografische Gedächtnistest (AMT) nach Williams und Broadbent (1986). Demnach wurden den Teilnehmern Wörter unterschiedlicher emotionaler Valenz präsentiert, welchen sie ein vergangenes, spezifisches, erlebtes Ereignis zuordnen mussten (Williams et al., 2007). So zeigten Arbeiten, dass depressiv verstimmte Personen dazu neigen, eher und schneller Informationen mit negativer emotionaler Valenz als Informationen mit neutraler oder positiver emotionaler Valenz aus dem episodischen Gedächtnis abzurufen (Nandrino et al., 2004, Dolan, 2000, Williams et al., 2007, Rutherford, 2009). Dabei fanden vielfältige Studien das Phänomen des „overgeneral memory“, einer Tendenz Depressiver, vergangene Ereignisse in einer unspezifischen Art wiederzugeben. Williams et al. (2007) fanden diesen Effekt im Rahmen einer Metaanalyse von 28 Studien zum autobiografischen Gedächtnis in hoher Effektstärke bei Depressiven. Weitreichende Untersuchungen zeigten die Persistenz dieser Beeinträchtigung sowie deren Bedeutung als möglicher Prädiktor im Verlauf bzw. bei der Entstehung depressiver Erkrankungen (Peeters et al., 2002, Sumner et al., 2010, Kuyken and Dalgleish, 2011, Anderson et al., 2010).

In einem umfassenden Review zeigten King et al. (2010) den Einfluss vielfältiger Variablen auf die Abrufleistungen des autobiografischen Gedächtnisses. Der Grad der Ausprägung neuropsychologischer Defizite wird dabei u. a. vom Schweregrad der Depression, des jeweiligen Subtyps sowie vom Erkrankungsalter beeinflusst (vgl. Beblo, 2010, Beblo and Lautenbacher, 2006, King et al., 2010). Neue Forschungen widmen sich zudem der Frage einer längerfristigen kognitiven Beeinträchtigung über das Ende der akuten depressiven Phase hinaus (Hammar and Årdal, 2009). Inwieweit die nachgewiesenen anhaltenden

Gedächtnisbeeinträchtigungen über die Symptomremission hinaus verbleiben (Hammar et al., 2003b, Austin et al., 2001, Reischies and Neu, 2000) oder sich durch neue Episoden weiter verschlechtern (Sweeney et al., 2000), bleibt noch offen.

1.3.3 Erklärungsansätze für kognitive Beeinträchtigungen

Erklärungsansätze für kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen depressiver Erkrankungen finden sich auf kognitionspsychologischer und neurobiologischer Ebene.

Depression ist aus neurobiologischer Sicht als Multisystemerkrankung durch Fehlfunktionen auf verschiedenen Ebenen der Kontrolle und Regulation der Stressphysiologie gekennzeichnet (Rensing et al., 2006), welche als Vulnerabilitätsfaktor, Auslöser oder physiologisches Korrelat depressiver Episoden in Betracht kommen (Hegerl and Rupprecht, 2006, Krishnan and Nestler, 2008). Studien konnten einen Zusammenhang zwischen stressvollen Ereignissen und dem Auftreten von Depressionen nachweisen (Vulnerabilitäts-Stress-Hypothese bzw. Two-Hit-Model, Rensing et al., 2006, Krishnan et al., 2007). Demnach kommt es durch psychischen Stress oder belastende Lebensereignisse (z. B. Krankheiten, Partnerschaftskonflikte, physische und/oder sexuelle Gewalterfahrung) bei genetischer Veranlagung oder einer vorangegangenen Vulnerabilisierung von Hirnstrukturen mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von Depressionen (vgl. Rensing et al., 2006, Hautzinger, 2006). Neben vielfältigen vorgeburtlichen und frühkindlichen Faktoren (Fatemi et al., 2000, 2001) führen insbesondere frühkindliche Traumata und Stressoren zu Veränderungen im Stresssystem, die bis zum Erwachsenenalter persistieren (Heim et al., 2008, Heim and Nemeroff, 2001). Neben Beeinträchtigungen von Molekülen zur Ausbildung der synaptischen Plastizität (Fatemi et al., 2000) konnten experimentell eine reduzierte Neurogenese, reduzierte hippocampale Volumina sowie eingeschränkte Funktionstüchtigkeit der Kortikoidrezeptoren nachgewiesen werden (Aisa et al., 2008, Sapolsky, 2000, van Oers et al., 1997).

Die Beobachtung einer stressresponsiblen, veränderten Kortikoidrezeptorfunktion sowie erhöhter CRH-, ACTH- und Cortisolkonzentrationen in Blut und Liquor depressiver Patienten festigten die Annahme, dass einer stressinduzierten Überaktivität der HHNA-Achse eine wesentliche Bedeutung im Rahmen der Entstehungsgenese depressiver Erkrankungen zukommt (Charney, 2003, Rensing et al., 2006, vgl. auch Wingefeld and Wolf, 2010, Wagner and Born, 2010). Dabei aktiviert Stress die HHNA-Achse, entsprechend der in Kapitel 1.1.2. dargestellten Funktionalität, und führt zur verstärkten Ausschüttung von Glukokortikoiden und CRH. Für diese konnten langfristig negative Folgen auf das emotionale

Wohlbefinden in Form kognitiver Beeinträchtigungen und schlechterer Parameter positiver Affektivität beschrieben werden (Wolkowitz et al., 1997, Jacobs et al., 2007, Wagner and Born, 2010). Neuere Forschungen zeigen zudem den Einfluss von CRH auf das kontextuale Gedächtnis, erlernte Hilflosigkeit und konditionierte Aversionen. Umgekehrt konnten Arborelius et al. (1999) bei Besserung der affektiven Symptomatik eine Normalisierung der CRH-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen. Erklärung findet die Hyperaktivität der HHNA-Achse u. a. durch verringerte Menge an Glukokortikoidrezeptoren mit der Folge einer ineffizienten GR-Feedback-Regulation (Barden et al., 1995, 2004, Bear et al., 2009). Neben den Erklärungsmodellen einer entkoppelten HHNA-Achse durch eine CRH-Überproduktion sowie eine reduzierte GR-Sensitivität (Wagner and Born, 2010) gewinnen in letzter Zeit vermehrt Untersuchungen zu den MR sowie den, den neuronalen Signalweg der CRH1 und CRH2 regulierenden, Mechanismen von GRK und Beta-Arrestin an Bedeutung (Wingenfeld and Wolf, 2010, Avissar et al., 2004).

Einen möglichen Zusammenhang zwischen den stressinduzierten, mit einer Depression einhergehenden physiologischen Veränderungen und den kognitiven Defiziten im Rahmen einer Depression legt zudem die Monoaminhypothese nahe (Schildkraut, 1965). Sie erklärt die auftretenden neuropsychologischen Defizite mit einer Neurotransmitter-Imbalance im Gehirn, welche durch Antidepressiva korrigiert werden kann (Castrén, 2005, Krishnan and Nestler, 2008).

Klinische Beobachtungen und pharmakologische Befunde (Berton and Nestler, 2006, Pittenger and Duman, 2007) zu Wirkstoffen, die den Abbau (z. B. MAO-Hemmer wie Selegilin) oder die Wiederaufnahme (z. B. SSRI wie Fluoxetin) der monaminergen Neurotransmitter NA und Serotonin in den postsynaptischen Spalt hindern und dadurch die Wirkung der Transmitter verstärken, erbrachten früh den Hinweis auf einen antidepressiven Effekt bei Verstärkung der zentralen Serotonin- oder Noradrenalin-Übertragung (Krishnan and Nestler, 2008). Bestätigung fand dies auch in bildgebenden Studien (Botteron et al., 2002, Drevets, 2001), wonach sich eine verstärkte Aktivität des ventralen PFC und orbitalen Kortex bei Depressiven zeigte, die sich unter antidepressiver Therapie normalisierte. Eine erhöhte Aktivität der Amygdala korrelierte mit dem Schweregrad der Depression (Abercrombie et al., 1996, Drevets, 2001). Die Nachweise, dass auch die Transmittersysteme GABA, Acetylcholin und Glutamat in verschiedenen Hirnregionen Depressiver gegenüber Gesunden verändert sind, führte zur Erweiterung der Neurotransmitterhypothese (ausführlich in Hegerl and Rupprecht, 2006). Insbesondere die lange Latenzphase bis zum Eintritt deutlich sichtbarer

antidepressiver medikamentöser Wirkungen und die Erkenntnis bezüglich der dieser zugrunde liegenden adaptiven rezeptoriellen Veränderungen und intrazellulären Signaltransduktionsveränderungen ergänzte den Forschungsfokus um Neuropeptide, Wachstumsfaktoren und die Neuroplastizitätshypothesen (Castrén, 2005, Rüegg, 2011).

Zusätzlich zur Neurotransmitter-Imbalance kann Stress als Auslöser von Depressionen neuroanatomische Veränderungen bewirken, die mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden: Durch chronischen Stress und die dadurch erhöhte Ausschüttung von GC sowie die Verminderung der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Expression im Hippocampus geht die Neurogenese im Hippocampus zurück (Pittenger and Duman, 2007, Duman et al., 2000). Durch Cortison, das die Neurogenese hemmt (Tata and Anderson, 2010), kommt es zur Atrophie des Hippocampus und einer Hypertrophie der Amygdala als Aktivator der HHNA-Achse (Lupien et al., 2009, Holsboer, 2001). Insbesondere die Abnahme der Zahl und Länge apikaler Dendriten in der für Gedächtnisprozesse bedeutenden CA3-Region des Hippocampus wirkt sich dabei negativ auf die neuronale Plastizität aus (Sapolsky, 2000), wonach Depressive ein bis zu 20 % geschrumpftes hippocampales Volumen und damit einhergehende verschlechterte Gedächtnisleistungen aufweisen (Bremner et al., 2000, Sheline et al., 2003). Shah et al. (1998) konnten diesen Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen-Reduktionen und verschlechterten Gedächtnisleistungen beim verbalen Lernen und beim Abruf nachweisen. Bildgebende Befunde zeigen zudem im Rahmen einer klinischen Depression ein reversibles vermindertes Volumen im prä- und orbitofrontalen Kortex (Bremner et al., 2000, 2002, Botteron et al., 2002). Neuere Studien deuten dahingehend an, dass die Stimulation der Neurogenese tierexperimentell durch Injektion von Wachstumsfaktoren in den Hippocampus (Shirayama et al., 2002) sowie humanexperimentell unter antidepressiver Therapie die Symptomscores der Depression verringern kann (vgl. die Metanalyse von Brunoni et al., 2008).

Einen psychologischen Erklärungsansatz für kognitive Defizite Depressiver postulierten Hasher und Zacks (1979) sowie Hartlage et al. (1993). Danach seien insbesondere Prozesse, die bewusste Anstrengung und Aufmerksamkeit erforderten, durch eine depressionsbedingt eingeschränkte Verarbeitungskapazität beeinträchtigt (Danion et al., 1991). Dem stehen jedoch vielfältige Befunde gegenüber, die auch Beeinträchtigungen Depressiver bei automatisierten Prozessen aufzeigen sowie eine fehlende Remission bei Besserung der affektiven Symptomatik beschreiben (Kundermann, 2005). Einen darüber hinausgehenden Erklärungsansatz bietet Sapolsky (2001), der die Beziehung zwischen affektiven und

kognitiven Symptomen sowie die bereits in Kapitel 1.3.1 angesprochenen Veränderungen im Hippocampus verdeutlichte. Wie die Neuroplastizitätsmodelle postuliert er eine Volumenreduktion des Hippocampus durch Hemmung der Neurogenese und Absterben vorhandener Neuronen (Sapolsky, 1999).

1.3.4 Spezifische Rolle des LC-NA-Systems und der Alpha2-Rezeptoren

Ogleich vielfache Hinweise darauf bestehen, dass dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten LC-NA-System eine wesentliche Bedeutung bei der Ätiopathogenese der Depression zukommt (exemplarisch Ressler and Nemeroff, 2000, Itoi and Sugimoto, 2010), ist der genaue Mechanismus, wie das LC-NA-System die Wahrnehmung und Verarbeitung stressvoller emotionaler Ereignisse im Gehirn verändert, bis heute nicht vollständig geklärt (Itoi and Sugimoto, 2010).

Umfängliche Reviews zeigen Veränderungen des noradrenergen Systems im Rahmen depressiver Erkrankungen (Ressler and Nemeroff, 2000, Charney, 1998, Schildkraut, 1965, Glavin, 1985, Krishnan and Nestler, 2008, Gold and Chrousos, 2002, Goddard et al., 2010): So ergaben sich studienabhängig erhöhte als auch teilweise verringerte Level von 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG), einem noradrenergen Abbauprodukt, in Plasma und Urin von Patienten mit MD (Roy et al., 1988, Roy et al., 1986). Bei Angsterkrankungen zeigten sich hingegen generell erhöhte Level vom MHPG (Sevy et al., 1989, Abelson et al., 1991) sowie eine Erhöhung von NA und CRH in Plasma und Urin bei unipolarer Depression und Angst (Roy et al., 1988, Sevy et al., 1989). Als Weg der indirekten NA-Messung über den Growth-hormone-Provokationstest (GH-Provokationstest) mit dem Alpha2-Rezeptor-Agonisten Clonidin zur Stimulierung der GRH-Freisetzung im Hypothalamus zeigten Untersuchungen eine abgeschwächte GH-Freisetzung bei Depressiven (Schatzberg and Schildkraut, 1995). Einzelne Studien an Suizidenten zeigten eine verringerte Dichte katecholaminerger Neuronen im LC (Chan Palay and Asan, 1989, Arango et al., 1996) und eine verringerte NA-Transporter-Dichte (Zhu et al., 1999, Klimek et al., 1997).

Ordway et al. (1994) berichteten über erhöhte Level von p-[125I]iodoclonidine, einem Agonisten am präsynaptischen Alpha2-Adrenoceptor im Bereich des LC bei Suizidenten mit vorbekannter MD ohne vorangegangene antidepressive Therapie, welche Hinweis auf eine Aufregulierung dieses Rezeptors gaben. In einer späteren Studie zeigten sie ebenfalls erhöhte Bindungsraten von Alpha2-Agonisten im LC bei 14 depressiven Suizidenten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und schlossen auf ein noradrenerges Defizit prä mortal sowie

eine Aufregulierung von präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren (Ordway et al., 2003). Entsprechende Hinweise auf hochempfindliche Rezeptoren des Subtyps Alpha2_A im Rahmen der MD fand ebenfalls die Arbeitsgruppe um García-Sevilla et al. (Meana and Garcia-Sevilla, 1987, Meana et al., 1992, Garcia-Sevilla et al., 1999, Callado et al., 1998). Weitere Befunde zeigten ebenfalls eine erhöhte Dichte präsynaptischer Alpha2-Adrenorezeptoren (Callado et al., 1998). Weiss et al. (1986, Simson et al., 1986) zeigten eine beschleunigte Feuerrate des LC als Antwort auf Stress, wodurch sich die NA-Übertragung erhöhe. In der Folge wird eine Hypersensibilisierung der Rezeptoren angenommen (Wang et al., 2011), mit der Folge einer verstärkten Hemmung der NA-Freisetzung.

1.4 Zusammenführung der Befunde

Das LC-NA-System hat durch Aktivierung der BLA in Interaktion mit anderen neuromodulatorischen Systemen entscheidende Bedeutung für deklarative Gedächtnisleistungen und -prozesse bei Gesunden (Kapitel 1.1. und 1.2.3.): Demnach verbessert eine noradrenerge Stimulation die Gedächtniskonsolidierung, während eine Blockade diese beeinträchtigt. Hinsichtlich des Einflusses auf den Abruf autobiografischer Erinnerungen liegen wenige Befunde vor (Kapitel 1.2.3.), diese geben aber Hinweis auf eine Förderung der entsprechenden Abrufprozesse durch die LC-NA-Achse. Auch bei der Ätiopathogenese der Major Depression spielen Veränderungen des noradrenergen Stressregulationssystems eine bedeutende Rolle (Kapitel 1.3.3 und 1.3.4.). Die MD ist wiederum assoziiert mit Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses (Kapitel 1.3.2).

Allerdings liefern Untersuchungen bisher kaum Ergebnisse über die Auswirkungen einer noradrenergen Modulation auf Gedächtnisleistungen bei MD. So wurden die Auswirkungen noradrenerger Stimulation lediglich im Rahmen des Wirkprofils verschiedener Antidepressiva isoliert an depressiven Patienten erhoben. Herrera und Guzman (2009) konnten so nach 24-wöchiger Gabe eines SNRI im Vergleich zu einem SSRI verbesserte episodische Gedächtnisleistungen aufzeigen. Der spezifische Wirkmechanismus wurde aufgrund der Latenzzeit hingegen nicht untersucht. Hinsichtlich der individuellen Auswirkung akuter noradrenerger Stimulation auf Gedächtnisprozesse konzentrierten sich Harmer et al. (2009) im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Querschnittsstudie ebenfalls auf depressive Probanden. 33 depressive Patienten und 31 gesunde Kontrollpersonen erhielten randomisiert 4 mg des NARI Reboxetin vor der Präsentation verschiedener emotionaler Wortstimuli. Im Spätabruf zeigten sich bei Depressiven unter noradrenerger Stimulation signifikante Effekte hinsichtlich der Konsolidierung positiver Wörter, während gesunde Kontrollpersonen unter

Placebo bessere Leistungen zeigten, von einer noradrenergen Stimulation aber nicht profitierten. Dies gibt einen ersten Hinweis auf eine im Vergleich zu Gesunden höhere Sensitivität Depressiver auf noradrenerge Stimulation. Gleichzeitig legen diese Ergebnisse nahe, dass der noradrenerge Einfluss auf emotional valenzierte Gedächtnisprozesse in einer frühen Phase des Lernprozesses einsetzt. Allerdings ermöglichte das Design der Studie keine Unterscheidung zwischen Encodierung und Konsolidierung der Lerninhalte, da den Probanden nicht aufgegeben wurde, die Stimuli zu lernen und die noradrenerge Stimulation vor dem Lernen erfolgte.

Weiterhin lassen sich im Rahmen der Major Depression zahlreiche Hinweise auf eine veränderte Responsibilität (Aufregulierung) präsynaptischer, adrenerger Alpha2-Rezeptoren finden, die über negative Feedbackhemmung den noradrenergen Einfluss modulieren und in höherer Dichte im für Gedächtnisprozesse bedeutenden LC lokalisiert sind (Kapitel 1.1.2, 1.2.2 – 1.2.4, 1.3.4). Einen solchen Hinweis auf die Auswirkungen einer noradrenergen Stimulation über diesen Rezeptor zeigte die in Kapitel 1.2.3 erwähnte tierexperimentelle Studie von Gibbs et al. (2010), wonach die Blockierung der präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren bei Hühnern zu leicht verbessertem Lernen und Gedächtnis führte.

Auf Basis der vorliegenden Befunde lässt sich unter noradrenerger Stimulation eine Verbesserung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung vermuten. Obwohl bisher kaum Gegenstand von Untersuchungen lässt sich, wie gezeigt wurde, auch hinsichtlich des Abrufes des autobiografischen Gedächtnisses über den Weg der indirekten Stimulierung (durch Blockierung von hemmenden Alpha2-Rezeptoren) eine Verbesserung der Gedächtnisleistungen erwarten. Berücksichtigung müssen dabei jedoch die kovariablen Einflüsse der HHNA -Achse finden.

1.5 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Stand der Forschung bezüglich der Effekte noradrenerger Stimulation auf Gedächtnisleistungen bei Depressiven zu bereichern. Konkret ergibt sich diese, die Arbeit leitende Fragestellung:

Welchen Einfluss hat die noradrenerge Stimulation über den präsynaptischen Alpha2-Rezeptor auf Gedächtnisabruf und Konsolidierung bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden?

Hinsichtlich des Vergleiches der Gedächtnisleistungen von Depressiven und Gesunden ohne noradrenergen Einfluss ergibt sich aus den dargestellten theoretischen Überlegungen und empirischen Befunden die folgende Hypothese 1:

H1: Unter Placebo-Bedingungen zeigen Depressive einen schlechteren Gedächtnisabruf und eine schlechtere Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses als Gesunde.

Der im Grundlagenteil dargelegte und theoretisch wie empirisch begründete Wirkprozess des noradrenergen Einflusses (durch die Gabe von Yohimbin) auf den Gedächtnisabruf und die Konsolidierung führt zu der in Hypothese 2 formulierten Erwartung:

H2: Unter Yohimbin-Gabe verbessern sich der Gedächtnisabruf und die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses sowohl der Depressiven als auch der Gesunden.

Die dargestellten theoretische Überlegungen und empirischen Hinweise deuten auf ein Hypersensibilisierung des präsynaptischen Alpha2-Rezeptors mit besserem Wirkeintritt bei Depressiven hin. Dementsprechend lautet die Hypothese 3:

H3: Der positive Effekt der Yohimbin-Gabe auf den Gedächtnisabruf und die Konsolidierung fällt bei Depressiven stärker aus als bei Gesunden.

Die vorliegende Arbeit ergänzt somit den Stand der Forschung inhaltlich wie methodisch insbesondere durch folgende Aspekte:

- Im Rahmen eines Messwiederholungsdesigns werden Depressive und Gesunde unter noradrenerger Stimulation und Placebo untersucht.
- Dabei werden für den Bereich des deklarativen Gedächtnisses die Prozesse der Konsolidierung (semantischer Fakten) und erstmals auch des Abrufes episodischer (autobiografischer) Inhalte untersucht. Über den Aufbau der Studie (Spätabruf der Wortliste am Folgetag) wird die Encodierung klar von der Konsolidierung getrennt.
- In diesem Zusammenhang werden emotional valenzierte und neutrale Wörter benutzt, um mögliche Unterschiede hinsichtlich des Einflusses des emotionalen Gehaltes der Informationen (Kapitel 1.1.3 und 1.2.3 bei Gesunden) aufzudecken.
- Zur noradrenergen Stimulation wird der Alpha2-Rezeptorenblocker Yohimbin verwendet. Entgegen früherer Studien (Chamberlain et al., 2006, Ehlert et al., 2006a) wird eine geringe Dosis von 5 mg verwandt, um feine Differenzierungen bei der Beeinflussung des Alpha2-Rezeptors ohne Nebeneffekte zu analysieren.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign

In einem Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten experimentellen Design wurden $n = 20$ Patienten mit der DSM-IV-Diagnose einer Major Depression im Alter von 18 bis 58 Jahren sowie eine im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand parallelierte Kontrollgruppe ($n = 18$) untersucht. Der Studie lag ein 2x2-faktorielles Messwiederholungsdesign (Faktor I: Major Depression vorhanden vs. nicht vorhanden; Faktor II (messwiederholt): noradrenerge Stimulation ja vs. nein) zugrunde. Die zentralen abhängigen Variablen wurden mittels Tests zur deklarativen Gedächtniskonsolidierung und zum -abruf sowie zum autobiografischen Gedächtnisabruf erhoben. Als Kontrollgrößen der noradrenergen Stimulation (Faktor II) wurden Blutdruck, Herzfrequenz sowie Alpha-Amylase und Cortisol gemessen (Manipulations-Check).

2.2 Probanden

Im Rahmen der Studie wurden zwei Personengruppen rekrutiert: eine Patienten- und eine Kontrollgruppe. Die Patientengruppe bestand aus 20 stationär aufgenommenen Patienten der Universitären Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Schön Klinik Hamburg-Eilbek. Alle Patienten erfüllten nach dem von geschulten Testern durchgeführten SKID-I-Interview (Wittchen et al., 1997) entsprechend den diagnostischen Kriterien nach DSM-IV die Diagnose einer Major Depression. Als Ausschlusskriterien galten zunächst psychische Komorbiditäten, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können. Es wurden danach schizophrene Erkrankungen, Psychosen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, bipolare oder schizoaffektive Störungen, das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom oder kognitive Beeinträchtigungen ausgeschlossen. Zudem wurden Patienten unter Medikation mit Benzodiazepinen aufgrund der zentralnervösen Beeinflussung ausgeschlossen. Zur Reduktion von alters- oder sprachbedingten Einflüssen wurden zudem die deutsche Muttersprache sowie ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren vorausgesetzt. Zudem galten ausgeprägte Angstzustände unter Berücksichtigung der Studienerfahrungen mit Yohimbin (Kapitel 1.2.4) als Ausschlusskriterium. Aufgrund der Nebenwirkungen wurden somatische Probanden mit Hinweis auf hirnorganische und kardiovaskuläre (insbesondere schwere Hypo-/Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen mit beschleunigter Frequenz) sowie renale oder hepatische Erkrankungen, Glaukom, Schwangerschaft sowie unter Einnahme blutdrucksteigernder Medikamente stehende Probanden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Durch beabsichtigte Messung des Cortisols als Kontrollvariable wurden zudem Personen mit endokrinologischen Störungen oder einer Medikation mit Steroiden herausgenommen. Zudem mussten die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Testung für mindestens sieben Tage medikamentenfrei oder stabil auf einen Wirkstoff mit gleicher Wirkdosis eingestellt gewesen sein.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme
<p><u>Allgemein</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter (< 18, > 65 Jahre) ▪ Psychosen, Schizophrenie ▪ Bipolare oder schizoaffektive Störungen ▪ Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom ▪ Kognitive Defizite, Demenz ▪ Kopfverletzungen/neurologische Störungen ▪ Alkohol und Drogenkonsum (vergangener/ gegenwärtiger Missbrauch/Abhängigkeit) ▪ Medikamente mit zentralnervöser Wirkung (Benzodiazepine, TZA) ▪ Deutschkenntnisse nicht auf muttersprachlichem Niveau <p><u>Somatische Kontraindikationen (für Yohimbingabe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergie gegenüber Yohimbinhydrochlorid ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere schwere Hypotonie/ Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen mit beschleunigter Frequenz ▪ eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion ▪ Glaukom ▪ Endokrinologische Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyper- oder Hypothyreose, Nebennierenfunktionsstörungen) ▪ ausgeprägte Angstzustände ▪ Schwangerschaft / Stillzeit ▪ Medikamentenumstellungen <7 Tagen

Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Probanden in dieser Studie

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden im Zeitraum von Mai bis September 2011 mittels Anzeigen in lokalen Zeitschriften, Flugblättern und einem Kleinanzeigeninserat im Onlineportal Ebay sowie durch direktes Kontaktieren von Mitarbeitern aus dem Therapeuten- und Krankenpflegebereich der o. g. Klinik angeworben. Nach Kontaktaufnahme per Telefon oder E-Mail wurden Interessenten zur Bildung eines „matched sample“ zu Alter, Geschlecht und Bildungsstand befragt und geeignete Interessenten zu einem Termin in die Klinik eingeladen. Dabei wurden sie hinsichtlich der gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie das Patientenkollektiv untersucht. Zudem wurden depressive und andere psychische Störungen ausgeschlossen. Die Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro für die Teilnahme an beiden Testungen und den nachfolgenden Abrufen.

Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich umfassend über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie sowie die Wirkung und mögliche Nebenwirkungen des zu verabreichenden Wirkstoffes Yohimbin aufgeklärt und nach schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Vor Beginn der Studie wurden alle Probanden untersucht und eine Anamnese der Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten, Substanzmissbrauch einschließlich Nikotin und eingenommener Medikamente erhoben. Weiterhin wurden bei weiblichen Probanden zyklusbezogene Daten erhoben (Regelmäßigkeit des Zyklus, aktuelle Zyklusphase, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Zahl der Schwangerschaften). Die Durchführung der Studie war zuvor von der Ethikkommission der Universität Hamburg genehmigt worden.

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Operationalisierung „Vorliegen einer Major Depression“ (Faktor I)

Für die Operationalisierung der beiden Stufen des ersten Faktors (Patienten vs. Kontrollpersonen) wurden zwei hinsichtlich Intelligenz, Alter, Geschlecht, Ausbildung und Beruf strukturgleiche Gruppen gebildet. Die Patientengruppe setzte sich aus Probanden mit der Diagnose Major Depression zusammen, die zweite Gruppe wurde aus nicht depressiven Probanden gebildet.

Nach Vorauswahl geeigneter Probanden erfolgte zur Diagnostik psychischer Störungen das Strukturierte Klinische Interview für den DSM IV (SKID für Achse-I-Störungen) (Wittchen et al., 1997) durch geschulte Psychologen der Forschungsgruppe. Neben der Verifizierung der Major Depression mit Angaben zum Längs- und Querschnitt sowie Beginn und Verlauf der Erkrankung war es somit möglich, weitere Komorbiditäten (psychotische oder durch psychotrope Substanzen verursachte Störungen, Angst-, somatoforme, Ess- und Anpassungsstörungen) zu diagnostizieren.

Der Schweregrad der Depression wurde mithilfe des Beck-Depressionsinventars (BDI-I) (Beck and Steer, 1994) bestimmt. Im Rahmen einer Selbstbeurteilung gaben die Probanden auf 21 Items die Intensität des entsprechenden depressiven Symptoms an. Die der jeweiligen Intensität zugeordneten Punktwerte wurden zu Summenwerten aggregiert und mit vorgegebenen Cut-off-Werten verglichen. Dem verwendeten BDI-I entsprechend gelten Probanden mit Summenwerten zwischen null und neun Punkten als nicht depressiv, zwischen zehn und 18 Punkten als milde/leicht, zwischen 19 und 29 als mittel bis schwer und mit Werten ab 30 Punkten als schwer depressiv.

Als weiteres Instrument zur Charakterisierung des Schweregrades der Depression wurde begleitend die ältere Selbstbeurteilungsskala nach WWK Zung (Zung, 1986, Biggs et al., 1978, Zung, 1967) verwandt. Im Rahmen eines einfachen Fragebogentests mit 20 Aussageangeboten musste der Proband über ein quantifiziertes Schema auf einer 4-stufigen Skala angeben, wie oft die angesprochenen Symptome bei ihm innerhalb der letzten zwei Wochen aufgetreten sind. Für die Auswertung wird ein Summenwert aus den entsprechend den negativ formulierten Antwortmöglichkeiten zugeordneten Punkten gebildet. Dabei wird bei bis zu 39 Punkten von einem unauffälligen Befund, bis zu 47 Punkten von einer minimalen bis geringgradigen Depression, zwischen 48 und 55 Punkten von einer mäßig ausgeprägten und ab 56 bis 80 Punkten von einer schweren bis sehr schweren Depression ausgegangen. Bei der SDS-Index-Berechnung wird hingegen bei einem Bereich von 50 bis 59 von einer leichten, bei 60 bis 69 einer mäßigen und ab 70 Punkten von einer schweren Ausprägung ausgegangen.

Die als depressiv diagnostizierten Patienten bildeten die Patientengruppe. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden auf die gleiche Weise getestet, um eine mögliche, bisher nicht diagnostizierte Major Depression auszuschließen. Dabei wies kein Proband der Kontrollgruppe eine klinische Depression auf.

Die Stimmung zum Testzeitpunkt wurde als mögliche Variable zu Beginn und zum Abschluss der Testung und vor dem Spätabruf am zweiten Testtag mit einer Kurzversion des Befindlichkeitsfragebogens MDBF (Steyer et al., 1997, 1994) erhoben. Anhand von zwölf Items wurden dabei Aussagen über die eigene Befindlichkeit wie „im Moment fühle ich mich wohl“ anhand einer fünfstufigen Antwortskala (1 = überhaupt nicht bis 5 = sehr) bewertet. Am Ende wurde das Gesamtergebnis bestimmt und statistisch ausgewertet. Zudem wurden drei Subgruppen unterteilt, die sich aus jeweils vier Adjektiven zusammensetzten, die den Bereichen „gute vs. schlechte Stimmung“, „Wachheit vs. Müdigkeit“, und „Ruhe vs. Unruhe“ zugeordnet werden (Steyer et al., 1997). Danach ergaben hohe Werte in den einzelnen Bereichen und beim Gesamtergebnis einen Hinweis auf positiv gestimmte, wache und ausgeruhte sowie innerlich ruhige und gelassene Probanden, während niedrige Summenwerte auf eher missgestimmte und trübsinnige, schläfrige sowie angespannte und innerlich nervöse Probanden hindeuten (Steyer et al., 1997).

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich des Leistungsniveaus wurden diese über den erworbenen Bildungsstand sowie die Anzahl absolvierter Schuljahre parallelisiert. Zudem wurden zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus zwei Subtests

des Leistungsprüfsystems (Horn, 1983) durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen mehrdimensionalen Intelligenztest, der auf dem Primärfaktorenmodell von Thurstone (1938) basiert und die sieben Primärfaktoren mit 15 Subtests erfragt. Die in dieser Studie herangezogenen Subtests 3 und 4 dienen der Erfassung der fluiden Intelligenz, d. h. einer von entwicklungsentscheidenden Faktoren (z. B. Elternhaus oder Schulbildung) unabhängigen Fähigkeit, neue Probleme zu lösen bzw. systematisch an diese heranzugehen (Horn, 1983).

Beim Subtest 3 wurde den Probanden ein Blatt Papier mit 40 Zeilen mit je acht Zeichen bzw. Symbolen vorgelegt, die jeweils einer Regel folgten. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, bei jeder Einzelaufgabe ein einzelnes, nicht in die Reihenfolge passendes Element zu markieren und in einem Zeitlimit von fünf Minuten möglichst viele Zeilen mit steigendem Schwierigkeitsgrad erfolgreich zu absolvieren. Zur Auswertung wurde die Summe der richtig bearbeiteten Einzelaufgaben bestimmt. Der Subtest 4 folgt dem gleichen Prinzip, verwendet aber numerische und alphanumerische Zeichen statt Symbolen. Für die erfolgreiche Bearbeitung möglichst vieler Zeilen erhielt der Proband hierbei ein achtminütiges Zeitlimit.

2.3.2 *Operationalisierung der noradrenergen Stimulation (Faktor II)*

Der Faktor adrenerge Stimulation wurde als Intrasubjekt-Faktor mit den Stufen keine vs. pharmainduzierte adrenerge Stimulation operationalisiert. Entsprechend seiner in Kapitel 1.3.2 dargestellten Funktionalität am Alpha2-Rezeptor wurde der noradrenerge Alpha2-Rezeptor-Blocker Yohimbin verwandt. Die Probanden erhielten randomisiert zunächst entweder 5 mg Yohimbin (Spiegel®, Desma GmbH) oder ein entsprechend aussehendes Placebo (P-Tabletten weiß 10 mm Lichtenstein®, Winthrop Arzneimittel GmbH).

2.3.3 *Operationalisierung der abhängigen Variablen*

Die neuropsychologische Testung der Gedächtnisleistungen umfasste zwei Tests zu unterschiedlichen Prozessen verschiedener Bereiche des deklarativen Gedächtnisses.

Die Überprüfung der Konsolidierung erfolgte für den Bereich des semantischen Wissens unter Verwendung eines Wortlisten-Lern-Paradigmas. Der Abruf wurde für autobiografische Erinnerungen untersucht.

Wortlistenlernen und Spätabruf

Zur Testung der Gedächtniskonsolidierung für semantische Wisseninhalte wurde den Probanden vor der Gabe von Yohimbin oder des Placebos eine Wortliste mit 21 Wörtern in

jeweils fünf Durchgängen vorgelesen. Die Probanden sollten sich nach jedem Durchgang an so viele Wörter wie möglich ohne eine spezielle Reihenfolge erinnern. Die Wortlisten wurden auf Grundlage der Studie von Kuhlmann (Kuhlmann et al., 2005) erstellt, wobei die Wortlisten im Vorfeld von 30 auf 21 Wörter gekürzt wurden und jeweils sieben Wörter mit neutraler, positiver und negativer Valenz enthielten. Neben zwei bereits in vorangegangenen Studien (Terfehr et al., 2011) verwandten Wortlisten wurde eine dritte Wortliste im Rahmen einer Vorstudie erstellt und deren Vergleichbarkeit mit den anderen Listen erfolgreich getestet (vgl. Wortliste C im Anhang).

Alle Wörter waren in ihren Kategorien hinsichtlich Wortlänge, Nutzbarkeit und Emotionalität gleich. Für die Testabläufe wurden zwei dieser Versionen verwandt. Am nächsten Tag erfolgte im Rahmen eines Spätabrufes eine erneute Abfrage der Wortliste ohne spezifische Reihenfolge. Dabei wurden Intrusionen dokumentiert, um Reihenfolgeneffekte oder Ablenkungen berücksichtigen zu können. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der Prozentsatz der erinnerten Wörter zu dem der nach dem fünften Durchgang am Vortag erinnerten Wörter ins Verhältnis gesetzt (vgl. auch Terfehr et al., 2011).

Autobiografischer Gedächtnistest (AMT)

Zur Testung des autobiografischen Gedächtnisses wurde der autobiografische Gedächtnistest (Buss et al., 2004, Williams and Broadbent, 1986, Kopelman et al., 1989, Schlosser et al., 2010) in zwei parallelen Versionen (Versionen A und B, vgl. Anhang), jeweils randomisiert auf die beiden Versuchsbedingungen Placebo vs. Yohimbin durchgeführt. Durch die Verwendung von zwei parallelisierten Versionen, deren Eignung im Rahmen einer Vorstudie überprüft wurde, sollten Lerneffekte ausgeschlossen werden.

Die Probanden sollten dabei jeweils eine spezifische Erinnerung als Antwort auf je zwei negative, neutrale und positive Adjektive, welchen ihnen auf einander folgenden Karten gezeigt wurden und von ihnen vorgelesen werden sollten, niederschreiben. Die Probanden wurden zuvor instruiert, dass diese spezifische Erinnerung nicht länger als einen Tag gedauert haben und mindestens von einem Tag vor der Testung stammen sollte. Als spezifisch galt die Antwort, wenn sie den Ort, die Zeit, die beteiligten Personen und die spezielle Tätigkeit im Mittelpunkt des Ereignisses enthielt. Zur Überprüfung des Testverständnisses erfolgte vor der ersten Durchführung die Probe anhand eines einzelnen Wortes. Der Versuchsleiter notierte die Zeit bis zum Beginn der Niederschrift der damit verbundenen Erinnerung. Die Auswertung der Testungen erfolgte durch trainierte Beurteiler, welche eine Antwort als

spezifisch bewerteten, sofern sie mindestens drei der vier geforderten Kriterien (Ort, Zeit, beteiligte Personen, Tätigkeit) enthielt. Richtige Antworten wurden danach mit der Bewertung 1, falsche Antworten mit der Bewertung 0 versehen (so auch bei Schlosser et al., 2010). Explorativ wurde zudem untersucht, ob die noradrenerge Stimulation Einfluss auf die Abrufzeit der Erinnerungen der jeweiligen Valenzen gehabt hat. Dafür wurde die vom Probanden benötigte Abrufzeit verglichen.

Zum Ausschließen eines kovariablen Reihenfolgeeffektes in der aktuellen Untersuchung wurde zusätzlich zur Vorstudie eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse unter Verwendung der jeweiligen Testvariante A oder B untersucht.

2.3.4 Operationalisierung der Kontrollgrößen

Um die Operationalisierung des Faktors II (noradrenerge Stimulation ja vs. nein) zu überprüfen, wurden Blutdruck, Herzrate sowie die Alpha-Amylase zur Erfassung der Aktivität des LC-NA-Systems zu verschiedenen Zeitpunkten (vgl. Tabelle 2) bestimmt. Gleichzeitig wurde die Cortisolkonzentration erfasst, um beeinflussende Effekte durch die Mitaktivierung der HHNA-Achse zu berücksichtigen. Beide laborchemischen Werte wurden in der gesamten Studie im Speichel bestimmt, wodurch es sich für alle Probanden um ein schonendes und nicht invasives Verfahren handelte. Der Blutdruck wurde jeweils zu Beginn der Testungen, eine Stunde nach Gabe des Wirkstoffes sowie zum Ende der Testungen gemessen. Den Richtlinien der *American Heart Association* folgend (Perloff et al., 1993), wurden jeweils zwei Blutdruckmessungen an beiden Armen vorgenommen, die Werte dokumentiert und später wurde ein Mittelwert aus beiden Messwerten für den systolischen und diastolischen Blutdruck errechnet.

Zur Sammlung des Speichels erhielten die Patienten und Probanden zu den gleichen Zeitpunkten nummerierte Salivetten (Fa. Sarstedt, Rommelsdorf) und wurden gebeten, mindestens eine Minute lang auf den darin befindlichen Zellstoffrollen zu kauen. Die Salivetten wurden bis zum Ende der Testung bei Raumtemperatur verwahrt und danach bis zur Versendung zur biochemischen Analyse bei -70°C gelagert. Die Versendung zur Analyse erfolgte in einer mit Trockeneis versehenen Kühlbox an das biochemische Labor des Institutes für Biopsychologie von Prof. Dr. C. Kirschbaum an der Universität Dresden.

Nach dem Auftauen wurden die Proben dort fünf Minuten lang bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 3000 U/min zentrifugiert. Dies erbrachte einen klaren Überstand geringer Viskosität, der zur weiteren Analyse genutzt wurde. Die Messung des

Cortisolspiegels erfolgte mithilfe eines kommerziellen Chemilumineszenzimmunoassays (CLIA, IBL-Hamburg). Die untere erforderliche Konzentrationsgrenze beträgt 0,44 nmol/liter; die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten des Assays betragen jeweils weniger als 8 % innerhalb des normalen Cortisol-Konzentrationsbereiches (0,5 – 17 ng/ml). Die Aktivität der Alpha-Amylase wurde mithilfe quantitativer Enzymkinetikmethoden bestimmt (Nater et al., 2007, Nater and Rohleder, 2009, Rohleder and Nater, 2009).

2.4 Untersuchungsablauf

Zu Beginn des ersten Untersuchungstages erfolgte eine Abfrage der Testfähigkeit. Dem schlossen sich die erste Messung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Abnahme einer Speichelprobe über eine Salivette an. Danach erfolgte das Lernen der Wortliste, was etwa 15 Minuten/min dauerte. Der Zeitpunkt des Abschlusses des Wortlistenlernens wurde notiert. Daraufhin wurde entweder das Placebo oder 5 mg Yohimbin oral verabreicht und es folgte eine Wartezeit von 60 Minuten unter Aufsicht des Versuchsleiters. Die Zuordnung der Probanden zu den Substanzen erfolgt dabei randomisiert durch eine vom Versuchsleiter verschiedene Person.

Tag	Uhrzeit	Testungen/ Messungen
1	15.00 Uhr	Begrüßung, <i>Blutdruck</i> , <i>Herzfrequenz</i> , <i>Salivette 1</i> Lernen der Wortliste mit fünf Abrufen
	15.15 Uhr	Gabe Placebo/10mg Yohimbin Ausfüllen verschiedener Fragebögen, u.a. der hier dargestellten BDI und SDS
	16.15 Uhr	<i>Blutdruck</i> , <i>Herzfrequenz</i> , <i>Salivette 2</i> Durchführung des AMT, danach WST
	16.45 Uhr	<i>Blutdruck</i> , <i>Herzfrequenz</i> , <i>Salivette 3</i>
	18.45 Uhr	Ärztliche Abschlussuntersuchung
2	16.15 Uhr	Spätabruf der Wortliste

Tabelle 2: Schematischer Ablauf der Untersuchungsdurchführung

Nach 60 Minuten erfolgte die zweite Erhebung von Blutdruck, Herzfrequenz und Speichelprobe. Anschließend folgte für die Probanden die Durchführung des AMT unter Anleitung des Versuchsleiters und die dritte Erhebung von Blutdruck, Herzfrequenz und Speichelprobe. Später folgte zur Überprüfung des allgemeinen und kardiovaskulären Wohlbefindens eine ärztliche Abschlussuntersuchung. Am darauf folgenden Tag wurde zum zuvor notierten Zeitpunkt der Abruf der 24 Stunden zuvor gelernten Wortliste durchgeführt. Wie dargestellt, erfolgte zudem zu Beginn der beiden Testtage und am Ende des ersten Tages

die Durchführung des MDBF. In der Karenzzeit zwischen der Gabe des randomisierten Wirkstoffes und der Fortführung der Testung (60 Minuten Zeitintervall) wurden die Probanden gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Darunter befanden sich auch die BDI- und SDS-Fragebögen. Der Versuchsleiter verblieb in dieser Zeit beim Probanden.

2.5 Datenauswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit SPSS Version 19.0. Die Analyse der Unterschiede der demografischen Variablen erfolgte für diskrete Merkmale mittels Pearsons Chi²-Test und für stetige Variablen unter Anwendung von Students t-Tests für unabhängige Stichproben. Die Hypothesen wurden in der Regel durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen getestet: Dieser lag im Falle der abhängigen Variablen Blutdruck, Herzrate, Speichel-Alpha-Amylase und Cortisol ein 2x2x3-faktorielles Auswertungsdesign (Treatmentbedingung [Placebo vs. Yohimbin] x Gruppe [Depressive vs. Nicht-Depressive]) x Messzeitpunkt [t = 1 bis 3, 1 = Testbeginn, 2 = nach 75 min, 3 = Testende] zugrunde. Der Einfluss des Yohimbins auf die Gedächtnisleistung wurde mittels 2x2-faktorieller Varianzanalyse (Treatmentbedingung x Gruppe) mit Messwiederholungen analysiert, wobei die Treatmentbedingung den Intrasubjektfaktor stellte. Wenn erforderlich, wurden weitere Einzelvergleiche mit Students t-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = .05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung beginnt mit einer Beschreibung der Stichprobe und der Vergleichbarkeit hinsichtlich des kognitiven Ausgangsniveaus. Zur Untersuchung der Hypothese H1 werden die Gedächtnisleistungen unter Placebo-Bedingungen verglichen. Zudem werden zum Vergleich der noradrenergen Grundaktivierung die Kontrollvariablen unter Placebo-Bedingungen dargestellt. Der dritte und vierte Teil der Ergebnisdarstellung nimmt direkt Bezug auf die in Kapitel 1.4. generierten Kernhypothesen H2 und H3 und stellt den Einfluss noradrenerger Aktivierung auf Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Placebo-Bedingung und den Einfluss der unabhängigen Variable Depressive vs. Gesunde dar.

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Soziodemografische Daten

Die Patientengruppe umfasste 16 weibliche und vier männliche Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 52 Jahren, worunter sich eine Patientin türkischer und eine portugiesischer Herkunft befanden, welche über deutschsprachige Kenntnisse auf muttersprachlichem Niveau verfügten. 15 weibliche und drei männliche Probanden mit deutscher Muttersprache im Alter zwischen 21 und 58 Jahren stellten die Kontrollgruppe dar.

Die Patienten- und die Kontrollgruppe erwiesen sich hinsichtlich der soziodemografischen Variablen Geschlecht, Alter, mittlerer Body-Mass-Index (BMI), Familienstand, Berufsstatus und Bildungsniveau sowie hinsichtlich des erwarteten Intelligenzniveaus als vergleichbar, siehe Tabelle 3.

Psychopathologie der Patientengruppe

Der psychopathologische Befund wurde nach den Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 1996) mittels des Klinischen Interviews für DSM-IV (Wittchen, 1997) erfasst.

Entsprechend den Darstellungen zur Patientengruppe in Tabelle 4, zeigte die Hälfte der Patienten eine rezidivierende depressive Erkrankung mit einem mittleren Krankheitsbeginn im 30. Lebensjahr. Sieben Patienten hatten vor dem aktuellen Aufenthalt eine stationäre Behandlung und sechs eine ambulante Therapie absolviert. Fünf Patienten erfüllten die Kriterien einer Dysthymie (Lifetime), während eine hohe Zahl von elf Patienten begleitend die Kriterien einer Angststörung aufwies. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine komorbide Bulimia nervosa ohne laborchemische Veränderungen diagnostiziert. Zu den Untersuchungszeitpunkten befanden sich die Patienten unter folgender Dauermedikation:

	Patienten- gruppe	Kontrollgruppe	Gesamtgruppe	Teststatistik
Anzahl	20	18	38	
Geschlecht (w/m)	16/4	15/3	31/7	χ^2 df ₁ = 0,07, p = .79
Alter M (SD)	35,10 (9,93)	35,28 (10,01)	35,18 (9,83)	tdf ₃₆ = -0,06, p = .96
Mittlerer BMI-Index (SD)	23,81 (9,78)	23,26 (9,46)	23,55 (4,16)	tdf ₃₆ = 0,39, p = .69
<u>Depressivität</u>				
mittlerer BDI-Score	22,09 (9,75)	6,23(7,45) [bei N=17]	14,81 (11,79)	tdf ₃₅ = 5,48, p < .001
mittlerer SDS-Score	52,04 (7,89) [bei N=19]	30,85 (6,18) [bei N=17]	42,04 (12,83)	tdf ₃₄ = 8,89, p < .001
<u>Intelligenzniveau</u>				
Summe LPS 3 und 4	54,65 (9,38)	52,61 (9,68)	53,68 (9,45)	tdf ₃₆ = 0,66, p = .51
Geschätzter LPS-IQ	112,60 (12,35)	109,67 (12,02)	111,21 (12,48)	tdf ₃₆ = 0,72, p = .48
<u>Familienstand</u>				
▪ ledig, kein Partner	8 (40,0%)	8 (44,4%)	16 (42,1%)	
▪ ledig, mit Partner	2 (10,0%)	6 (33,3%)	8 (21,1%)	
▪ verheiratet	8 (40,0%)	3 (16,7%)	11 (28,9%)	
▪ geschieden	2 (10,0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	
▪ verwitwet	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (2,6%)	
mittlere Kinderanzahl	0,85 (1,35)	0,83 (1,20)	0,84 (1,23)	tdf ₃₆ = 0,40, p = .97
<u>Berufsstatus</u>				
▪ berufstätig	16	12	28	
▪ arbeitslos	1	3	4	
▪ in Ausbildung	2	2	4	
▪ Rentner/Hausfrau	1	1	2	
<u>Schulabschluss</u>				
▪ Volks/Hauptschule	3 (15%)	1 (5,6%)	4 (10,5%)	
▪ Mittlere Reife	11 (55%)	12 (66,7%)	23 (60,5%)	
▪ Fachabitur	2 (10%)	2 (11,1%)	4 (10,5%)	
▪ Abitur	4 (20%)	3 (16,7%)	7 (18,%)	
<u>Anzahl Schuljahre</u>				
M (SD)	10,85 (1,46)	10,78 (1,31)	10,82 (1,37)	tdf ₃₆ = 0,16, p = .87

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der Stichprobe, nach den Faktorstufen Major Depression vorhanden vs. nicht vorhanden (Faktor I) unterteilt

Acht Patienten erhielten ein SSRI, jeweils ein Patient erhielt SNRI, ein trizyklisches AD, ein tetrazyklisches AD, ein atypisches AD oder ein Antipsychotikum. Zwei Patienten nahmen

zudem zwei weitere Medikamente. Acht Patienten standen unter keiner medikamentösen Therapie.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorliegen einer rezidivierenden depressiven Störung : n = 10 ▪ Alter erste Episode M (SD): 30,53 (12,66) ▪ Anzahl vergangener Episoden M (SD): 2,67 (2,74) ▪ Dauer derzeitige Episode M (SD): 47,74 (44,26) ▪ Vorliegen einer Dysthymie: n = 5 ▪ Vorangegangene Psychotherapie stationär: n = 7, davon: 1 Therapie: n = 6, 2 Therapien: n = 1 ▪ Vorangegangene Psychotherapie ambulant: n = 6, davon: 1 Therapie n = 4, 2 Therapien n = 2 ▪ Vorliegen einer komorbiden Achse I-Störung aktuell: Angststörung n=11, Essstörung (Bulimie): n = 2, Sucht: n = 1 ▪ Vorliegen einer komorbiden Achse I-Störung Lifetime: Essstörung: n = 1, Sucht: n = 1 ▪ Dauermedikation mit: SSRI: n = 8, SNRI: n = 1, Trizyklisches AD: n = 1, Tetrazyklisches AD: n = 1, Atypische AD: n = 1, klassisches Neuroleptika: n = 1, Schilddrüsenhormon: n = 1, Schlafmedikation: n = 1 |
|--|

Tabelle 4: Psychopathologie und Medikation der Patientengruppe

Hinsichtlich des Schweregrades der Depression zeigten die Patienten in Becks Depressionsinventar mit einem mittleren Wert von 22,09 (SD = 9,75) die Ausprägung einer mittelschweren Depression. Der Unterschied zu dem entsprechenden Wert bei Gesunden von 6,23 Punkten (SD = 7,45) der Kontrollgruppe war signifikant ($t_{df_{35}} = 5,48, p < .001$). Im Selbstbeurteilungsbogen nach WWK Zung zeigt sich in der Patientengruppe ein mittlerer Gesamtpunktwert von 52,04 (7,89), der einer mäßig ausgeprägten Depression entsprach. Auch dieser Score war signifikant höher als der Mittelwert der nicht depressiven Kontrollgruppe von 30,85 (6,18) Punkten ($t_{df_{34}} = 8,89, p < .001$).

3.2 Physiologische Parameter und Treatment-Check

Zur Überprüfung der Ausgangsbedingung noradrenerger Grundaktivierung (Baseline = Placebobedingung) sowie als Treatment-Check noradrenerger Stimulierung werden die erhobenen physiologischen Werte dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens zur Berücksichtigung der Stimmung zu den jeweiligen Testzeitpunkten den Ergebnissen der Gedächtnisuntersuchungen vorangestellt.

Physiologische Parameter

Bei der Auswertung der laborchemischen Daten fehlten für die Alpha-Amylase zwei Patientenproben und eine Probe der Kontrollgruppe, für die Cortisolbestimmung fehlten eine Patienten- und eine Kontrollprobe. Die physiologischen Parameter wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (3x2x2-faktorielle ANOVA) mit den Faktoren Zeit [3

Stufen: 1 = Testbeginn, 2 = +75 Minuten, 3 = Testende], Bedingung [noradrenerge Stimulation ja vs. nein] und Gruppe [Patienten vs. Kontrollen] betrachtet.

In der Baseline zeigten sich die physiologischen Daten bei Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar. Eine differenzielle Grundaktivierung beider Gruppen konnte somit ausgeschlossen werden. Ein signifikanter Zeiteffekt fand sich hinsichtlich des *diastolischen Blutdruckes* ($F_{2,35} = 5,328$, $p = .010$), der einen geringen Anstieg zeigte, der *Herzrate* ($F_{2,35} = 22,659$, $p < .001$) sowie des *Cortisols* ($F_{2,35} = 15,817$, $p < .001$), welche über den Testzeitraum einen Abfall verzeichneten. Die weiteren Parameter (systolischer Blutdruck, Alpha-Amylase) zeigten keine signifikanten Veränderungen unter Placebobedingungen, vgl. Tabelle 12 im Anhang.

Unter noradrenerger Stimulation mit Yohimbin zeigte der *systolische Blutdruck* hingegen einen signifikanten Anstieg ($F_{1,36} = 11,411$, $p = .002$) sowie eine signifikante Interaktion Bedingung x Zeit ($F_{2,72} = 3,915$, $p = .02$) mit höchstem Wert nach Eintritt des Wirkmaximums von Yohimbin (+ 75 min). Der Einfluss der Gruppe war nicht signifikant ($F_{1,36} = 0,658$, $p = .46$). Die anderen Interaktionen waren gleichsam nicht signifikant, vgl. Tabelle 12.

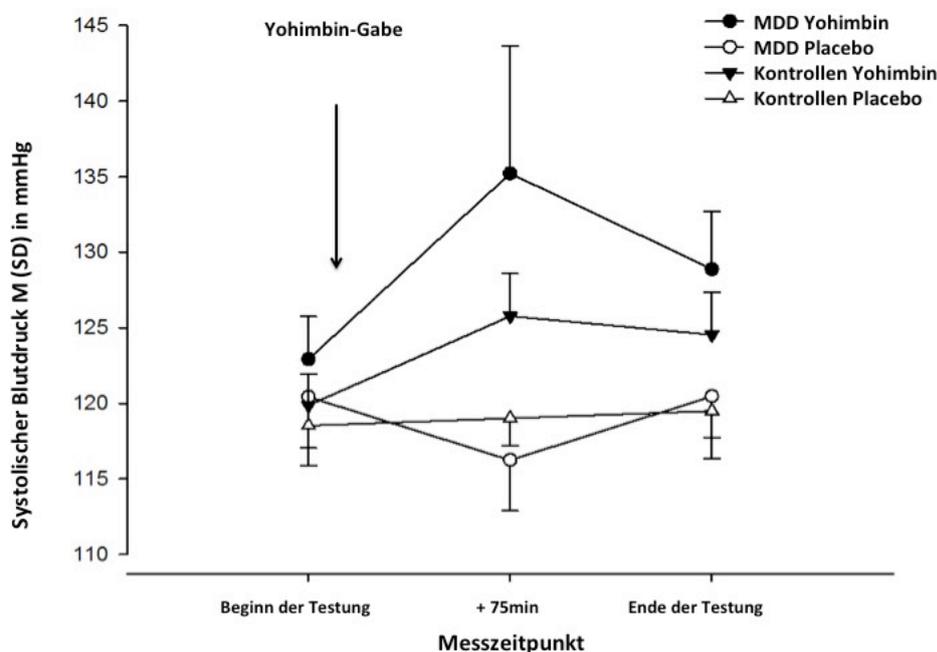


Abbildung 9: Systolischer Blutdruck der Probanden zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe

Auch der *diastolische Blutdruck* zeigte unter der Yohimbingabe einen signifikanten Anstieg gegenüber der Placebobedingung ($F_{1,36} = 13,153$, $p = .001$). Zudem zeigten sich über den zeitlichen Verlauf signifikante Veränderungen mit einem Maximum zum Ende der Testung ($F_{2,72} = 16,196$, $p < .001$), die bereits in der Baseline festgestellt worden waren. Entgegen der

Placebobedingung erwies sich jedoch die Interaktion Bedingung x Zeit als signifikant ($F_{2,72} = 3,295$, $p = .04$). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gruppenfaktors.

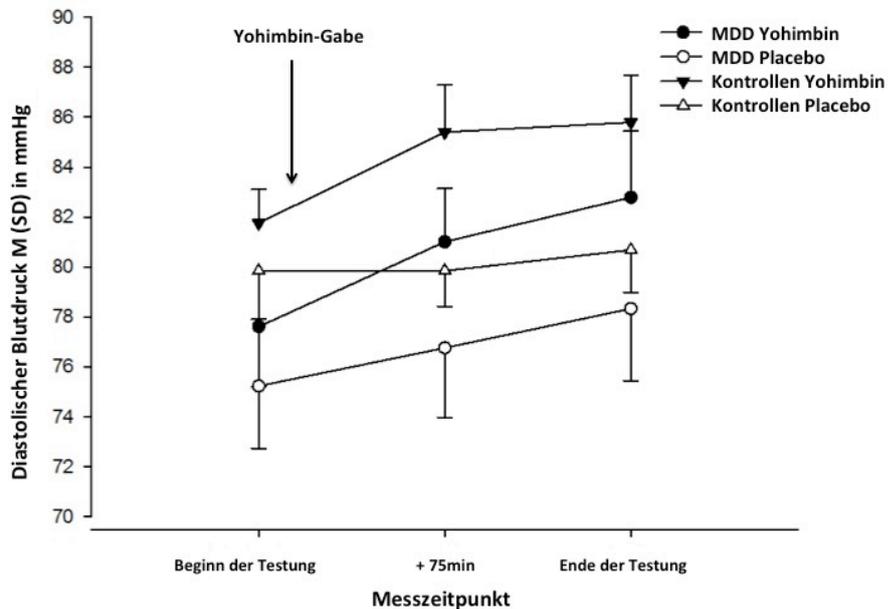


Abbildung 10: Diastolischer Blutdruck der Probanden zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe

Die Herzfrequenz zeigte keine signifikante Veränderung unter der Gabe von Yohimbin. Es zeigte sich lediglich ein Abfall der Herzrate über die Zeit ($F_{2,72} = 49,960$, $p < .001$), der bereits in der Baseline festgestellt worden war. Er steht somit nicht im Zusammenhang zur Yohimbingabe.

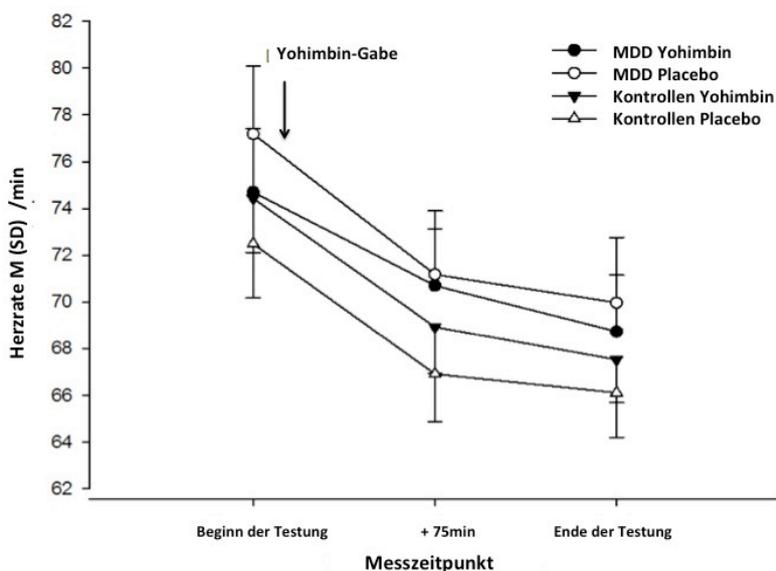


Abbildung 11: Herzrate zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe

Hinsichtlich der laborchemischen Werte fand sich ein leichter Anstieg der *Alpha-Amylase* nach Gabe von Yohimbin. Dieser stand im Gegensatz zum leichten Abfall über die Zeit unter Placebobedingungen. In der Interaktion Bedingung x Zeit zeigte sich dementsprechend ein Trend ($F_{2,66} = 2,662$, $p = .08$) mit dem höchsten Wert nach Eintritt des Wirkmaximums von Yohimbin (+ 75 min).

Weder die Bedingung ($F_{1,33} = 1.866$, $p = .18$), die Messzeitpunkte ($F_{2,66} = 2,227$, $p = .16$) oder die Gruppe ($F_{1,33} = 0,018$, $p = .89$) noch die Interaktionen zeigten signifikante Veränderungen.

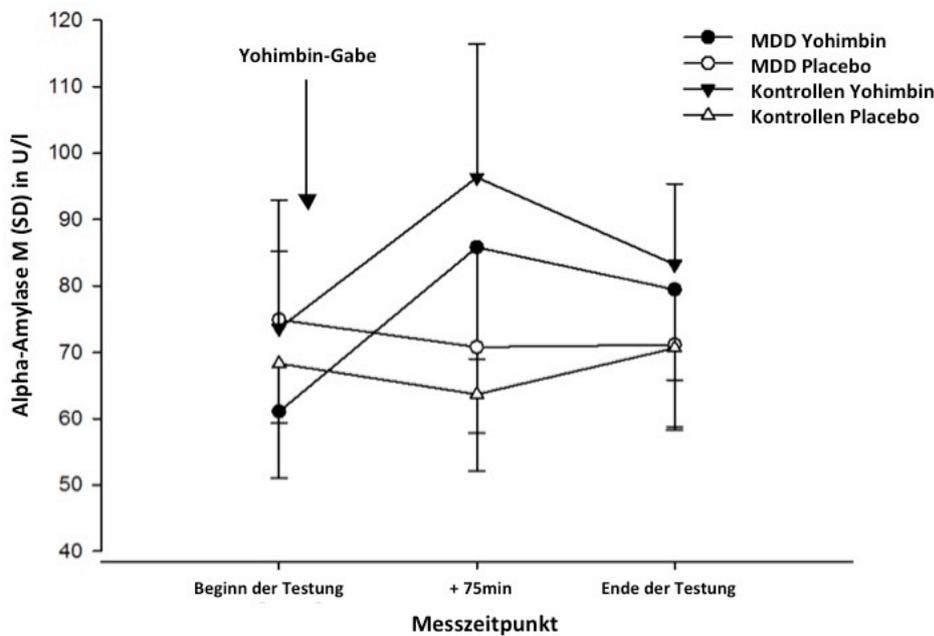


Abbildung 12: Alpha-Amylase zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe

Die Analyse der Cortisolausschüttung als Faktor der HHNA-Achsenaktivierung und mögliche Einflussvariable zeigte keinen signifikanten Effekt durch Yohimbin-Gabe ($F_{1,34} = 1,317$, $p = .26$). Auch die Interaktion Bedingung x Zeit ergab keinen Effekt ($F_{1,68} = 0,934$, $p = .40$). Signifikant zeigte sich hingegen der Einfluss des Messzeitpunktes auf den Cortisolspiegel ($F_{2,68} = 8,654$, $p < .001$). Sowohl unter Placebo- als auch Yohimbingabe kam es zu einem kontinuierlichen Sinken der Cortisolkonzentration über den Testzeitraum. Dies ist auf die natürliche zirkadiane Veränderung des Cortisolspiegels in den Nachmittagsstunden zurückzuführen. Der Faktor Gruppe zeigte hingegen keinen Unterschied ($F_{1,34} = 0,157$, $p = .70$). Auch alle übrigen Interaktionen waren nicht signifikant, vgl. Tabelle 12 im Anhang.

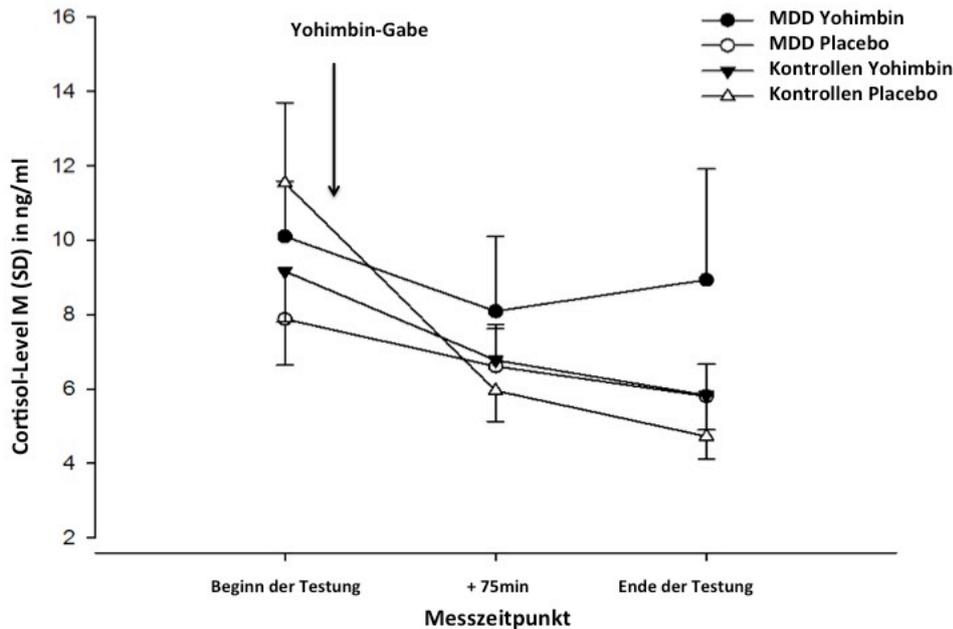


Abbildung 13: Cortisol-Level zu den drei Messzeitpunkten und in Abhängigkeit der Bedingung und Gruppe
Befindlichkeit zum Testzeitpunkt

Eine Auswertung des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens erfolgte jeweils für die einzelnen Bereiche mithilfe einer 3x2x2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren Zeit [1 = Testbeginn, 2 = Testende, 3 = Spätabruf], Bedingung [noradrenerge Stimulation ja vs. nein] und Gruppe [Patienten vs. Kontrollpersonen].

Hinsichtlich der Stimmungslage (*gute vs. schlechte Stimmung*, Valenz) zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt, wonach die Kontrollpersonen erwartungsgemäß mit einem signifikant höheren mittleren Skalenwert eine positivere Stimmungslage aufwiesen. Andere signifikante Effekte der Bedingung, Zeit oder der einzelnen Interaktionen wurden nicht aufgezeigt.

Auch bei der Bewertung von *Wachheit vs. Müdigkeit* (tonische Aktivierung) zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt der Kontrollpersonen, die sich mit von höheren Werten wacher und ausgeruhter präsentierten. Während die Faktoren Zeit und Bedingung allein nicht signifikant waren, erwies sich die Interaktion Zeit x Bedingung als signifikant. Demnach kam es unter Yohimbin zu einer Zunahme der Wachheit in der Gesamtgruppe am ersten Testungstag (Testbeginn minus Testende), während es unter Placebo zu einem leichten Sinken derselben kam.

Gruppenwerte			Haupteffekte			Interaktionseffekte		
Messpunkt	MDD M (SD)	Kontrolle M (SD)	Zeit	Bedingung	Gruppe	Bedingung x Gruppe	Gruppe x Zeit	Bedingung x Zeit
<i>Gute vs. Schlechte Stimmung</i>								
<i>Placebo</i>								
Testbeginn	12,60 (4,83)	18,3 (1,23)						
Testende	13,80 (3,46)	17,87 (1,89)						
Spätabruf	13,50 (4,12)	18,20 (1,74)						
			$F_{2, 22} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{2, 22} =$	$F_{2, 22} =$
			2,888	0,172	17,726	0,172	2,950	1,041
			$p = .077$	$p = .683$	$p < .001$	$p = .683$	$p = .073$	$p = .370$
<i>Yohimbin</i>								
Testbeginn	12,40 (5,27)	17,8 (2,57)						
Testende	14,20 (4,42)	18,20 (2,24)						
Spätabruf	14,00 (4,24)	18,40 (1,50)						
<i>Wachheit vs. Müdigkeit</i>								
<i>Placebo</i>								
Testbeginn	11,20 (4,78)	15,13 (2,75)						
Testende	10,60 (3,30)	15,09 (2,96)						
Spätabruf	11,20 (15,67)	15,67 (2,74)						
			$F_{2, 22} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{2, 22} =$	$F_{2, 22} =$
			0,67	0,08	13,609	0,072	0,197	3,710
			$p = .935$	$p = .779$	$p = .001$	$p = .791$	$p = .823$	$p = .041$
<i>Yohimbin</i>								
Testbeginn	10,20 (3,58)	15,53 (3,93)						
Testende	11,50 (3,84)	15,40 (3,39)						
Spätabruf	10,50 (3,24)	14,93 (3,73)						
<i>Ruhe vs. Unruhe</i>								
<i>Placebo</i>								
Testbeginn	11,10 (4,41)	16,73 (2,40)						
Testende	13,00 (3,46)	16,33 (2,38)						
Spätabruf	12,20 (3,91)	16,47 (2,26)						

<i>Yohimbin</i>			$F_{2, 22} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{1, 23} =$	$F_{2, 22} =$	$F_{2, 22} =$
			3,434	1,379	15,568	2,512	2,528	10,336
			$p = .050$	$p = .252$	$p = .001$	$p = .127$	$p = .103$	$p = .001$
Test- beginn	12,20 (2,49)	16,53 (3,54)						
Test- ende	12,93 (4,11)	16,47 (2,56)						
Spät- abruf	11,60 (2,01)	13,62 (1,80)						

Tabelle 5: MDBF unter der Bedingung noradrenerge Stimulation ja vs. nein und Testzeitpunkten sowie Gruppen

Im Selbstbeurteilungsbereich *Ruhe vs. Unruhe* (phasische Aktivierung) zeigte sich eine signifikante Zunahme der Skalenwerte für die Gesamtgruppe unter dem Faktor Zeit. Dies spricht für eine zunehmende innere Ruhe und Gelassenheit der Gesamtgruppe. Insbesondere zwischen dem Beginn der Testung und dem Ende am ersten Testtag zeigte sich ein deutlicher Skalenanstieg, welcher als ein Sinken der allgemeinen Anspannung zu interpretieren ist.

Wie festgestellt, verdeutlichte sich auch im Bereich *Ruhe vs. Unruhe* ein signifikanter Effekt der Gruppe. Demnach zeigten sich die Kontrollpersonen zu allen Testzeitpunkten innerlich ruhiger und entspannter als die Patienten. Die Depressiven wiesen mit Werten von 11,10 (4,41) Punkten vor der Placebo- sowie 12,20 (2,49) Punkten zu Beginn der Yohimbin-Testung eine deutlich größere Anspannung und Aktivierung als die Kontrollpersonen mit Punktwerten von 16,73 (2,40) bzw. 16,53 (3,54) auf.

Erneut erwies sich auch die Interaktion *Zeit x Bedingung* als signifikant. Die *Bedingung selbst* sowie die anderen Interaktionen verfehlten hingegen eine Signifikanz, s. Tabelle 5.

3.3 Hypothese 1: Gedächtnisleistungen unter Placebo-Bedingungen

Die Ausgangshypothese H1: *Unter Placebo-Bedingungen zeigen Depressive einen schlechteren Gedächtnisabruf und eine schlechtere Konsolidierung als Gesunde* wurde mit Hilfe von t-Tests für die unterschiedlichen Gedächtnisleistungen und Valenzen der Inhalte getrennt überprüft.

Gedächtniskonsolidierung

Die Gedächtniskonsolidierung für semantische Inhalte unter Placebobedingungen wurde über die Ergebnisse des Wortlistenabrufes prozentual zu den Ergebnissen nach dem fünften Durchgang des Vortages ermittelt. Dabei zeigten die Patienten mit durchschnittlich 46,5 % (SD = 16,5) abgerufener Wörter (im Verhältnis zu den im letzten Durchgang des Vortages von 21 möglichen präsentierten Wörtern) eine geringfügig schlechtere Leistung als die

gesunde Kontrollgruppe mit 55,7 % (16,2). Dieser Unterschied zwischen den Probandengruppen war entgegen der Erwartung statistisch nicht signifikant ($T_{df36} = -1,76$, $p = .087$). Auch bei der nach Valenzen getrennten Einzelbetrachtung der Erinnerungsleistung zeigten sich bei den Patienten keine signifikant schlechteren Werte (vgl. Tabelle 6). Bei den neutral valenzierten Wörtern zeigten die Patienten sogar geringfügig (statistisch nicht signifikant) bessere Abrufleistungen gegenüber den Kontrollen, während diese sich an mehr positive und negative Wörter erinnerten.

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	Teststatistik
WL gesamt % M (SD)	46.51 (16,45)	55,86 (16,23)	$T_{df36} = -1,76$, $p = .09$
Positive Valenz %	51.21 (22,77)	64,55 (19,09)	$T_{df36} = -1,94$, $p = .06$
Neutrale Valenz %	45,45 (32,48)	42,65 (28,63)	$T_{df36} = 0,28$, $p = .78$
Negative Valenz %	39,75 (29,49)	53,69 (43,96)	$T_{df36} = -1,16$, $p = .25$

Tabelle 6: Anteil abgerufener Wörter aus der Wortliste in Prozent (100 % entsprechen den 21 im letzten Durchgang des Vortages präsentierten Wörtern)

Autobiografisches Gedächtnis

Die Ergebnisse der Abrufleistungen beim Autobiografischen Gedächtnistest wurden entsprechend obiger Auswertung bestimmt. Die mittlere Abrufzahl spezifischer Erinnerungen betrug dabei 3,9 (1,71) von sechs möglichen Ereignissen und lag somit nur geringfügig über der Zahl von 3,5 (1,69) Erinnerungen der Kontrollpersonen. Somit zeigte sich auch bei dieser Gedächtnisleistung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven bei der Placebobedingung ($T_{df36} = 0.72$; $p = .47$). Auch hinsichtlich der Valenzen der Gedächtnisinhalte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 7).

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	Statistik
spez. Erinnerung (SD)	3,90 (1,71)	3,5 (1,69)	$T_{df36} = 0,72$, $p = .47$
Positive Valenz	1,4 (0,59)	1,22 (0,88)	$T_{df36} = 0,74$, $p = .47$
Neutrale Valenz	1,25 (0,79)	1,40 (0,78)	$T_{df36} = -5,50$, $p = .59$
Negative Valenz	1,25 (0,85)	0,89 (0,65)	$T_{df36} = 1,44$, $p = .16$

Tabelle 7: Anzahl abgerufener spezifischer Ereignisse (von sechs möglichen Ereignissen)

Demnach stützen die Ergebnisse dieser Studie die in Hypothese 1 vermuteten Zusammenhänge nicht. Eine Diskussion dieser Ergebnisse erfolgt zusammenfassend in Kapitel 4.

3.4 Hypothese 2: Gedächtnisleistungen unter noradrenerger Stimulation

Die Hypothese H2: *Unter Yohimbin-Gabe verbessern sich der Gedächtnisabruf und die Konsolidierung sowohl der Depressiven als auch der Gesunden* wurde mittels einer 2x2-

faktoriellen ANOVA mit den Bedingungen [noradrenerge Stimulation ja vs. nein] x [Patienten vs. Kontrollpersonen] überprüft.

Gedächtniskonsolidierung

Für die Konsolidierung semantischer Inhalte durch das Wortlistenlernen und einen entsprechenden Spätabruf zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Bedingung (noradrenerge Stimulation), wonach sich die Probanden unter Yohimbin an signifikant mehr Wörter beim Spätabruf erinnerten ($F_{1,36} = 4,107$, $p = .05$).

Ein Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe ($F_{1,36} = 2,505$, $p = .12$) oder Haupteffekt der Gruppe ($F_{1,36} = 0,580$, $p = .45$) wurde nicht bestätigt.

Autobiografisches Gedächtnis

Beim Abruf des autobiografischen Gedächtnisses zeigte sich weder ein signifikanter Effekt der Bedingung ($F_{1,36} = 0,175$, $p = .68$), der Gruppe ($F_{1,36} = 0,961$, $p = .33$) noch unter der Interaktion Bedingung x Gruppe ($F_{1,36} = 0,051$, $p = .82$).

Explorativ wurde zudem untersucht, welche Zeit zum Abruf der Informationen verschiedener Valenzen benötigt wurde. Mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben wurden die Abrufzeiten der Gesamtgruppe unter Yohimbin- und Placebogabe untersucht. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Abrufzeit unter noradrenerger Stimulation im Vergleich zur Ausgangsbedingung (Placebo).

AMT Valenz	Abrufzeit Placebo in sek. M (SD)	Abrufzeit Yohimbin in sek. M (SD)	Statistik
positiv	22,55 (16,77)	25,47 (17,35)	$Tdf_{37} = -0,868$, $p = .39$
negativ	19,47 (13,51)	21,16 (15,05)	$Tdf_{37} = -0,551$, $p = .58$
neutral	23,06 (16,04)	23,24 (16,13)	$Tdf_{37} = -0,057$, $p = .95$

Tabelle 8: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der Abrufzeiten der Gesamtgruppe unter Yohimbin- und Placebogabe

3.5 Hypothese 3: Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden

Um die Hypothese *H3: Der positive Effekt der Yohimbin-Gabe auf den Gedächtnisabruf und die Konsolidierung fällt bei Depressiven stärker aus als bei Gesunden* zu überprüfen, wurden die oben dargestellten Effekte für die separaten Gruppen mittels t-Tests bei gepaarten Stichproben untersucht. Dies erfolgte aus explorativen Gründen, da der o. g. Effekt der Bedingung x Gruppe nicht signifikant war.

Bei den getrennten Analysen der einzelnen Gruppen zeigten nur die Patienten signifikant bessere Leistungen beim Spätabruf der Wortliste, während es bei den Gesunden zu keiner signifikant besseren Konsolidierung unter noradrenerger Stimulation kam (*Cohens d* = 0,80).

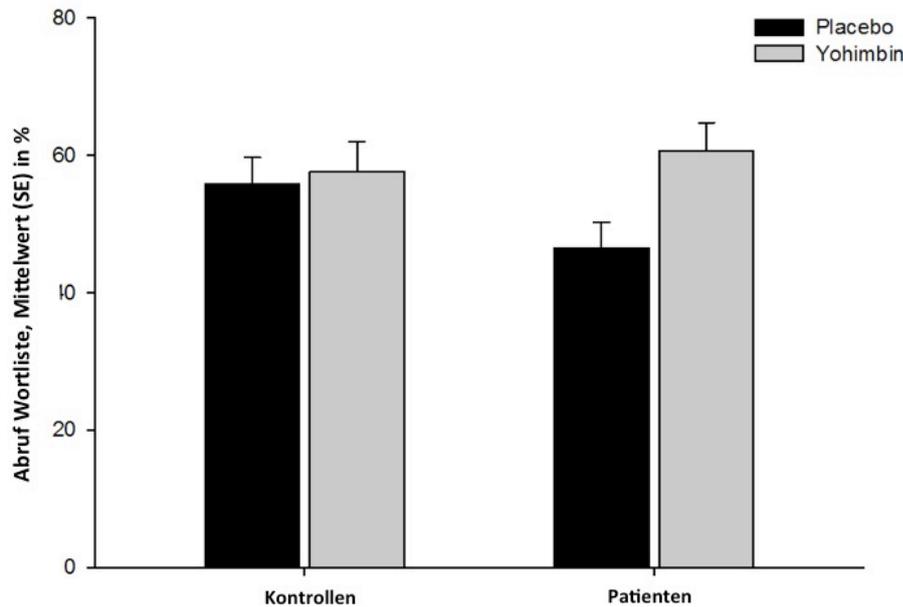


Abbildung 14: Anteil nachträglich abgerufener Wörter aus der Wortliste in Prozent

Der emotionale Gehalt (Valenz) der Wörter zeigte nur hinsichtlich negativer Wörter bei den Depressiven signifikante Unterschiede: An negative Wörter erinnerten sich die Depressiven unter Yohimbin besser. Zudem offenbarten sich bei den depressiven Probanden (tendenzielle) Unterschiede bezüglich der positiven Wörter in die gleiche Richtung. In der Kontrollgruppe fand sich hingegen kein Einfluss des emotionalen Gehaltes der Wörter (vgl. Tabelle 9).

	Patienten		Kontrollen	
	M (SD)	Teststatistik	M (SD)	Teststatistik
WL ges. in % Placebo	46,51 (16,45)	tdf ₁₉ = -2,75, p = .01	55,85 (16,23)	tdf ₁₇ = 0,29, p = .77
WL ges. in % Yohimbin	60,61 (18,63)		57,59 (18,67)	
positive Valenzen	51,21 (22,77)	tdf ₁₉ = -1,76, p = .09	64,55 (19,09)	tdf ₁₇ = 0,67, p = .52
	66,34 (23,73)		57,95 (29,72)	
negative Valenzen	39,75 (29,49)	tdf ₁₉ = -3,95, p = .001	53,69 (43,96)	tdf ₁₇ = -1,29, p = .22
	62,12 (18,73)		88,6 (107,11)	
neutrale Valenzen	45,45 (32,48)	tdf ₁₉ = -1,2, p = .24	42,66 (28,63)	tdf ₁₇ = -0,55, p = .59
	56,25 (32,23)		48,43 (29,75)	

Tabelle 9: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der erinnerten Wörter der Gesamtgruppe unter Yohimbin- und Placebogabe

Das Patientenkollektiv wurde ferner in Patienten unter antidepressiver Medikation ($n = 12$) und Patienten ohne Medikation ($n = 8$) unterteilt und mithilfe eines 2x2-faktoriellen Designs mit den Bedingungen [noradrenerge Stimulation ja vs. nein] x [Patienten mit vs. ohne Medikation] untersucht. Ziel war es, dadurch einen ersten möglichen Hinweis auf den Einfluss der medikamentösen Unterstützung auf die noradrenerge Stimulierung zu gewinnen.

Auch hierbei zeigte sich ein signifikanter Effekt unter der Yohimbingabe gegenüber der Placebobedingung ($F_{1,18} = 7,37$, $p = .014$). Ein Haupteffekt der Gruppe ($F_{1,18} = 0,87$, $p = .36$) sowie ein Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe ($F_{1,18} = 0,15$, $p = .70$) zeigten sich hingegen nicht.

Die medizierten Patienten wiesen jedoch mit einem mittleren prozentualen Abrufwert von 49,63 (SD = 17,72) unter Placebobedingungen bessere Ausgangsleistungen als die nicht medizierten Patienten auf, welche einen prozentualen Wert von 41,83 (SD = 14,11) erreichten.

Explorativ wurden diese Effekte für die Gruppen einzeln [Medikation ja vs. nein] mittels t-Tests bei gepaarten Stichproben untersucht. Dabei zeigten die nicht medizierten Patienten eine signifikante Verbesserung unter noradrenerger Stimulation ($p = .017$), während die medizierten Patienten unter diesem Wert blieben ($p = .14$). Hinsichtlich der Valenz der Wörter zeigte sich ein, wenn auch nicht signifikanter, Trend für Wörter mit positiver oder negativer Valenz, vgl. Tabelle 10.

	nicht medizierte Patienten		medizierte Patienten	
	M (SD)	Teststatistik	M (SD)	Teststatistik
WL ges. (SE) in % Placebo	41,83 (14,11)		49,64 (17,72)	
WL ges. (SE) in % Yohimbin	58,45 (11,94)	tdf7 = -3,10, p = .017	62,05 (22,43)	tdf11 = -1,57, p = .14
positive Valenzen	67,89(15,13)	tdf7 = -1,98, p = .088	65,32(28,69)	tdf11 = -0,86, p = .41
negative Valenzen	55,98(16,23)	tdf7 = -1,61, p = .151	66,21(19,80)	tdf11 = -3,92, p = .002
neutrale Valenzen	53,24(37,28)	tdf7 = -1,96, p = .09	58,25(29,99)	tdf11 = -0,33, p = .75

Tabelle 10: Kennwerte und Teststatistiken des Vergleichs der erinnerten Wörter der medizierten und nicht medizierten Patienten

Zudem wurde der Einfluss einer komorbiden Angststörung auf die Ergebnisse der noradrenergen Stimulation überprüft, da 11 der 20 Patienten eine entsprechende komorbide Diagnose aufwiesen. Auch hier wurde mittels eines 2x2-faktoriellen Designs mit den

Bedingungen [noradrenerge Stimulation ja vs. nein] x [Patienten mit vs. ohne komorbide Angststörung] untersucht.

Während auch hier ein signifikanter Effekt unter der Yohimbingabe gegenüber der Placebobedingung zu finden war ($F_{1,18} = 7,72$, $p = .012$), zeigten die Interaktion Bedingung x Gruppe ($F_{1,18} = 0,549$, $p = .468$) sowie die Gruppe [Patienten mit vs. ohne komorbide Angststörung] ($F_{1,18} = 1,61$, $p = .22$) keinen signifikanten Einfluss.

Zusammenfassend konnten sowohl unter den physiologischen Parametern als auch beim Abruf der Wortliste signifikante Effekte unter noradrenerger Stimulation ermittelt werden. Eine Auswirkung auf die Abrufleistung des autobiografischen Gedächtnisses verfehlte bei der verwendeten pharmakologischen Stimulierung einen Effekt. Trotz nicht signifikanten Interaktionseffekts gab es einen Hinweis auf einen stärkeren Effekt noradrenerger Stimulation auf depressive Patienten.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss noradrenerger Stimulation auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung und den -abruf bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. Dabei wurde ein positiver Effekt noradrenerger Stimulation sowohl auf die Gedächtniskonsolidierung als auch den -abruf unterstellt, der sich aufgrund einer vermuteten erhöhten Sensitivität noradrenerger Alpha2-Rezeptoren bei Depressiven als stärker ausgeprägt offenbaren würde. Neben der Darstellung zweier Prozesse erfolgte die gezielte Abbildung verschiedener Bereiche des deklarativen Gedächtnisses mit der Überprüfung der Konsolidierung für den semantischen Bereich und der Darstellung der Abrufleistungen anhand des episodischen (autobiografischen) Systems. Dafür wurden 20 Patienten mit MD und 18 gesunde Kontrollpersonen randomisiert mithilfe eines Wortlistenparadigmas sowie des Autobiografischen Gedächtnistests unter Placebo bzw. unter Gabe des Alpha2-adrenergen Rezeptorblockers Yohimbin untersucht. Begleitend wurde der Wirkungseintritt durch physiologische Parameter überprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass noradrenerge Stimulation zu einer signifikant verbesserten Gedächtniskonsolidierung führte, wovon die Depressiven deutlicher profitierten. Der Gedächtnisabruf autobiografischer Erinnerungen zeigte sich von der noradrenergen Stimulation mit 5 mg Yohimbin nicht beeinflusst. Entgegen dargestellter Literatur offenbarte sich zudem keine schlechtere kognitive Ausgangsleistung der depressiven Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Als methodische Besonderheit konnte der positive Effekt auf die Konsolidierung in der Gesamtgruppe bereits nach Gabe einer sehr geringen Dosis Yohimbin (5 mg) nachgewiesen werden, die auch zu einem signifikanten Anstieg des Blutdruckes führte.

Diese Ergebnisse werden nachfolgend entsprechend den Arbeitshypothesen in Kapitel 1.4 hinsichtlich ihrer Bedeutung als auch im Kontext aktueller Forschungsergebnisse allgemein diskutiert und abschließend werden deren Limitation sowie methodische und therapeutische Implikationen aufgezeigt.

4.1 Hypothesen

4.1.1 Gedächtnisleistungen (Lernen und Abruf) Depressiver

Entgegen der Hypothese *H1*: „Unter Placebo-Bedingungen zeigen Depressive einen schlechteren Gedächtnisabruf und eine schlechtere Konsolidierung des deklarativen

Gedächtnisses als Gesunde“ konnte in der vorliegenden Studie kein Unterschied beim kognitiven Ausgangsniveau bei Gedächtniskonsolidierung und -abruf zwischen den Depressiven und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

In der Literatur wird eine Vielzahl kognitiver Beeinträchtigungen bei Depressiven beschrieben. Insbesondere Funktionen unter Beteiligung des Hippocampus, was auch auf das vorliegend untersuchte episodische Gedächtnis zutrifft, zeigten bei Depressiven demnach eine deutliche Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Veiel, 1997, Brand et al., 1992, Burt et al., 1995, Williams et al., 2007). Auch in früheren Studien unserer Forschungsgruppe zu Gedächtnisleistungen bei Depressiven (Terfehr et al., 2011, 2010) zeigten sich schlechtere Leistungen Depressiver im Vergleich zu nicht depressiven Kontrollprobanden bei der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses sowie des Arbeitsgedächtnisses.

Somit stellt sich die Frage, warum die untersuchten Probanden mit MD in der vorliegenden Studie keine kognitiven Einschränkungen aufwiesen.

Neben vielfältigen Befunden, nach denen Major Depression und verminderte Gedächtnisleistungen konfundiert sind, finden sich in der Literatur gegenteilige Befunde, die keine schlechteren Gedächtnisleistungen Depressiver bei der Konsolidierung zeigen (Gualtieri et al., 2006, Purcell et al., 1997, Gualtieri and Morgan, 2008, Hammar et al., 2011). Für das episodische Gedächtnis fanden Alhaj et al. (2007) keine beeinträchtigte Abrufleistung gegenüber Gesunden; Unterschiede zeigten sich allein in deutlich verlangsamten Reaktionszeit. Demnach steht das Ergebnis der vorliegenden Studie nicht allein. Stattdessen zeigen die Studien zu dieser Frage, dass die Gedächtnisleistungen Depressiver offenbar nicht unter allen Bedingungen beeinträchtigt sind. Wovon hängt es ab, ob Depressive schlechtere Gedächtnisleistungen zeigen als Gesunde? Eine Auswertung des Forschungsstandes zeigt, dass es neben der Schwere der Erkrankung in diesem Zusammenhang bedeutsam ist, ob es sich um eine Erst- oder Folgeerkrankung handelt. Fossati et al. (2004) fanden demnach keine Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses bei erstmals Erkrankten. Vielmehr zeigte sich der Einfluss vorangegangener depressiver Episoden als bedeutender Einflussfaktor (Gualtieri et al., 2006, MacQueen et al., 2002, King et al., 2010). Diskutiert werden zudem Alter und Geschlecht der Betroffenen als mögliche, die Gedächtnisleistungen beeinflussende Faktoren (Marazziti et al., 2010). Zudem müssen die Auswirkungen komorbider Begleiterkrankungen (z. B. Angsterkrankungen), die ihrerseits modulierenden Einfluss auf Gedächtnisleistungen haben und sowohl mit parallelen als auch divergierenden kognitiven

Beeinträchtigen einhergehen können, berücksichtigt werden (King et al., 2010, Castaneda et al., 2008).

Demnach könnten sich in der vorliegenden Stichprobe möglicherweise Hinweise auf den fehlenden Unterschied bei den Gedächtnisleistungen zwischen depressiven und gesunden Probanden finden lassen. Hinsichtlich des kognitiven Ausgangsniveaus, welches über Bildungsstand und Intelligenzniveau abgebildet wurde, sowie des Alters und Geschlechts zeigten sich alle vergleichbar mit den gesunden Kontrollprobanden. Sie erfüllten die Kriterien einer Major Depression nach DSM IV in mittelschwerer Ausprägung gemäß Beck Depressions Inventar. Zieht man den Selbstbeurteilungsbogen nach WWK Zung hinzu, entspricht dies einem mäßig ausgeprägten Schweregrad. Der möglicherweise zu geringe Schweregrad der Depression in der vorliegend untersuchten Stichprobe kann jedoch die Befundlage nicht allein erklären: So wurden auch im Rahmen vorangegangener Studien, in denen sich reduzierte Gedächtnisleistungen Depressiver gezeigt haben, Teile des Patientenkollektivs von unserem Institut rekrutiert und teilweise mit entsprechenden kognitiven Testungen untersucht. So zeigten Terfehr et al. (2011) in ihrer Studie beeinträchtigte Gedächtnisleistungen bei vergleichbaren Depressionsscores. Entgegen unserer Studie wurden damals jedoch Patienten aus psychosomatischen und psychiatrischen Abteilungen rekrutiert, sodass dies Einfluss auf die Divergenz des Befundes mit dem vorliegenden Ergebnis haben könnte. Auch die Zahl von 2,7 vorangegangenen depressiven Episoden kann die fehlenden Defizite nicht erklären.

Allerdings befand sich ein Großteil der Patienten der vorliegenden Studie (60 %) zum Untersuchungszeitpunkt bereits unter medikamentöser Einstellung. Der in Kapitel 3.4. dargestellte Einzelvergleich verdeutlicht ein etwas besseres kognitives Ausgangsprofil der medizierten Patienten gegenüber den medikationsfreien Teilnehmern. Dabei bekamen acht von zwölf medizierten Patienten ein SSRI, für die eine Besserung der kognitiven Leistungen bereits nach kurzer Behandlungsdauer nachgewiesen werden konnten (Levkovitz et al., 2002, Cipriani et al., 2009). Doch auch hier finden sich Parallelen zu Terfehr et al.(2011), deren Testungen auch mit anteilig medizierten Patienten stattfanden. Als weiteres Argument ist die Testbedingung als Einflussfaktor auf die Gedächtnisleistungen der depressiven und gesunden Probanden zu bewerten. Hammar et al. (2011) belegen, dass situative Umstände großen Einfluss auf die Gedächtnisleistungen haben können. Die Patienten zeigten sich in unserer Studie zu den Untersuchungszeitpunkten sehr motiviert, insbesondere hinsichtlich der Überprüfung der eigenen kognitiven Leistungen. Die Kontrollpersonen ließen andere

motivationale Aspekte (solche monetärer Natur) erkennen. Ein dahingehender Einfluss kann in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden und könnte als eine mögliche Erklärung für die unerwarteten Ergebnisse bezüglich der Gedächtnisleistungen dienen (Howe and Malone, 2011). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde versucht, diesem Aspekt mittels Durchführung des MDBF-Selbstbeurteilungsbogens vor und nach der Testung sowie beim Spätabruf Rechnung zu tragen. Danach waren die Patienten zwar müder als die Kontrollprobanden, wiesen jedoch in der entsprechenden Testsituation eine signifikant höhere tonische Aktivierung auf. Diese Aktivierung und innere Anspannung könnte zu einer erhöhten Anstrengung der Depressiven geführt haben, die in besseren Testergebnissen resultierte.

Trotz vielfältiger Erklärungsansätze lässt sich für den vorliegenden Befund keine eindeutige Begründung geben. Allerdings handelte es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv, wodurch sich die Studie von den vorangegangenen unterscheidet. Für eine differenziertere Betrachtung sollten Folgestudien unter Berücksichtigung der dargestellten Einflussfaktoren (insbesondere medizierte vs. nicht medizierte Patienten) erfolgen.

4.1.2 Einfluss noradrenerger Stimulation auf Gedächtniskonsolidierung und -abruf

Die Hypothese H2 „Unter Yohimbin-Gabe verbessern sich der Gedächtnisabruf und die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses sowohl der Depressiven als auch der Gesunden“ zeigte sich in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung semantischer Inhalte erfüllt, während ein Effekt der noradrenergen Stimulation auf den Abruf autobiografischer Erinnerungen nicht bestätigt werden konnte.

Die Ergebnisse zur *Gedächtniskonsolidierung* sind konform mit einer Vielzahl früherer Befunde (Roozendaal and McGaugh, 2011). Die meisten Untersuchungen zur noradrenergen Einflussnahme auf Gedächtnisleistungen erfolgten jedoch an Gesunden und widmeten sich der Blockierung anstelle der Stimulierung des noradrenergen Systems, wobei sie beeinträchtigte Gedächtnisleistungen nachwiesen (Chamberlain et al., 2006, van Stegeren, 2008). Einen stimulierenden Effekt über Blockierung des präsynaptischen Alpha2-Rezeptors untersuchten lediglich O' Carroll et al. (1999) an Gesunden sowie Gibbs et al. (2010) im tierexperimentellen Design. Beide fanden eine signifikante Steigerung der Gedächtniskonsolidierung unter noradrenerger Stimulation. Allerdings entdeckten z. B. Southwick et al. (2002b) konträr zu diesen Befunden in ihren Untersuchungen keinen Effekt einer intravenösen Yohimbingabe auf die Gedächtniskonsolidierung. Durch die klare Trennung der Konsolidierung, deren Überprüfung durch die Gedächtnisleistungen im

verzögerten Spätabruf nach 24 Stunden erfolgte, von der Encodierung, welche durch den Abruf der Wortliste nach den einzelnen Durchgängen überprüft wurde, war bei der vorliegenden Studie jedoch der Fokus auf die Konsolidierung gerichtet. Dieser war im Design von Southwick (2002b) nicht derart getrennt, wodurch die abweichenden Ergebnisse nur bedingt übertragbar sind.

Als Besonderheit der vorliegenden Studie zeigt sich, dass der Prozess der Konsolidierung bereits von einer geringen noradrenergen Stimulation profitiert. So handelt es sich vorliegend um die erste Studie, die gedächtnisstimulierende Effekte unter minimaler Beeinflussung untersucht. Bereits unter Gabe von 5 mg Yohimbin kam es demnach zu einer signifikanten Verbesserung. Bei vorangegangenen Studien wurde dieser Effekt erst ab Gaben von 20 mg Yohimbin (Chamberlain et al., 2006) oder unter Gabe anderer Wirksubstanzen (s. Kapitel 1.2.3) beobachtet. Die möglichen Bedenken, ob man den vorliegenden Effekt tatsächlich NA zuordnen kann und nicht einem Zufallsbefund zuschreiben muss, werden durch die begleitend erhobenen physiologischen Parameter (Blutdruck und Alpha-Amylase) entkräftet, die signifikante Veränderungen unter Yohimbin-Gabe zeigen und somit für einen Wirkeffekt von Yohimbin sprechen.

Das Ergebnis dieser minimalen Stimulation gibt somit vielmehr einen Hinweis auf die bedeutende modulierende Wirkung von NA auf die molekularen Prozesse der LTP als Basis der Gedächtniskonsolidierung.

Zudem steht es in Einklang mit den zusammenfassenden Darstellungen von Roozendaal und McGaugh (2011), welche den Einfluss der BLA, die über NA wirkt, für die Aktivität verschiedener Hirnregionen zur Formung dauerhafter Erinnerungen betonen. Zu beachten ist dabei, dass es sich bei der Gedächtniskonsolidierung um einen multivariablen Prozess eines komplexen Systems handelt, welcher verschiedene Wirkungen von NA auf verschiedenen Zielzellen beinhaltet. So kommt, wie in Kapitel 1.2.3 dargestellt, insbesondere den über Beta-, aber auch Alpha1-Rezeptoren vermittelten noradrenergen Zellreaktionen eine bedeutende Rolle für die Formung des deklarativen Langzeitgedächtnisses zu. Diese stehen aber in der vorliegenden Arbeit nicht im Fokus und können im vorliegenden Design ebenso wenig dargestellt werden wie eine mögliche Mitblockierung von postsynaptischen Alpha2-Rezeptoren (Carr et al., 2007, Coull, 1994). Indem eine Stimulierung dieser Rezeptoren den Anstieg der Aktivität PFC-Neurone vermittelt (Carr et al., 2007), ist bei Yohimbingabe von einer Blockierung dieser Aktivitätssteigerung auszugehen. Dies kann mangels Darstellbarkeit nicht differenziert werden. Auch mögliche, von Subtypen des Alpha2-Rezeptors abhängige

Wirkunterschiede können nicht dargestellt werden, da Yohimbin ein nicht selektiver Alpha2-Rezeptorantagonist ist (Wozniak et al., 2000). Das Wirkmodell basiert aber unter Kenntnisse dieser methodischen Probleme auf dem primären Erreichen präsynaptischer Alpha2-Rezeptoren, deren höchste Dichte sich im LC befindet. Die Stimulierung des LC stellt demnach die Basis der komplexen Interaktionen dar, innerhalb derer NA an den für die Konsolidierung entscheidenden Hirnarealen (unter anderem BLA, PFC, Hippocampus) über die o. g. molekularen Prozesse wirken kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Effekt einer noradrenergen Stimulation auf den *Abruf des autobiografischen Gedächtnisses* untersucht.

Angesichts der Bedeutung der noradrenergen Beteiligung für den Abruf autobiografischer Erinnerungen über Aktivierung der Amygdala und des Hippocampus (Greenberg et al., 2005, van Stegeren, 2008) wurde eine Besserung dieses Gedächtnisbereiches unter noradrenerger Stimulation vermutet, welche durch die vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden konnte. Daraus ergibt sich die Frage, was Ursache des fehlenden Wirkeintritts sein könnte. Zum einen könnte es sich um ein falsches Wirkmodell oder einen zu schwachen Stimulus gehandelt haben. Da die Wichtigkeit von NA für den Abruf autobiografischer Erinnerungen bereits in Kapitel 1.2.3 dargestellt wurde, stellt sich die Frage nach einem ausreichenden Stimulus. So wird vermutet, dass die vom Reiz verursachte Erregung für den Abruf bedeutender ist als die Valenz des Materials (Kuhlmann et al., 2005, Buchanan et al., 2006, Cahill et al., 1996). Vorliegend wurden verbale Stimuli für den Abruf verwandt, welche zu einer geringeren neuronalen Aktivitätssteigerung und Grunderregung als emotional stärker beeinflussende Materialien wie Bilder oder Filme führen. Ein weiterer Hinweis auf den unzureichenden Stimulus könnte demnach sein, dass auch die Kontrollgruppe keine verbesserten Abrufleistungen zeigte. Somit sollten nachfolgende Studien idealerweise die Grundaktivierung stärker steigender emotionaler Stimuli wie Bilder verwenden.

Dadurch ergibt sich auch die Frage, ob die erfolgte noradrenerge Stimulation mit 5 mg Yohimbin eventuell zu gering war, um einen Wirkeffekt zu erzielen. Insofern man davon ausgeht, dass die Stärke der noradrenergen Aktivierung als Antwort auf einen emotional erregenden Stimulus die Festigkeit der Konsolidierung beeinflusst (Segal and Cahill, 2009), könnte dies umgekehrt auch für den Abruf eine Rolle spielen. Somit könnte der Abruf spezifischer Erinnerungen möglicherweise eine der Encodierung entsprechende Stärke noradrenerger Aktivierung erfordern.

Dafür könnte auch der Fund von Dalgleish et al. (2007) sprechen, welche die Bedeutung der Exekutivfunktionen für die beeinträchtigte Spezifität autobiografischer Erinnerungen bei Depressiven und somit die Notwendigkeit eines gewissen Aktivierungsgrades für den Abruf darstellen. Allerdings betrifft dies nur die Depressiven, während sich der fehlende Effekt in der Gesamtgruppe zeigt und auch die Gruppen sowie Interaktionseffekte eine Signifikanz verfehlten.

Schließlich könnte zur Beantwortung der Frage nach einem fehlenden Wirkeintritt neben dem ungenügenden Arousal und der unzureichenden NA-Freisetzung auf die Bedeutung der zugrunde liegenden Gedächtnisareale, aber auch der entsprechenden molekularen Prozesse abgestellt werden. Neben verschiedenen neuroanatomisch zugrunde liegenden Strukturen zeigten erste Studien tierexperimentell u. a. Unterschiede hinsichtlich des Wirkmechanismus spezifischer Alpha2-Rezeptoren, wonach der Polymorphismus am Alpha2_B-Rezeptor in der Amygdala und dem linken unteren Frontallappen zwar Einfluss auf die Bildung des emotionalen Gedächtnisses, nicht jedoch auf seinen Abruf hatte (Urner et al., 2011). Allerdings besteht zum genauen molekularen Mechanismus des Gedächtnisabrufes sowie zur Rolle von NA in diesem Kontext noch weitgehender Forschungsbedarf. So konnten Kroes et al. (2010) nachweisen, dass die Gabe des Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten Propanolol zum Abrufzeitpunkt die verstärkende Wirkung der emotionalen Inhalte aufhebt. Trotz divergierendem Wirkmechanismus der Beta-Rezeptoren gegenüber den vorliegend untersuchten Alpha2-Rezeptoren für Lernen und Gedächtnis ließe sich danach auch ein Effekt noradrenerger Stimulation auf den Abruf vermuten.

Um einen weiteren Forschungsbetrag zu leisten, sollten dieser Studie Untersuchungen in einem Design mit höherer Stimulierung und sensiblerem Material folgen, um die o. g. Aspekte zu bekräftigen.

4.1.3 Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden

Hinsichtlich der Hypothese *H3: Der positive Effekt der Yohimbin-Gabe auf den Gedächtnisabruf und die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses fällt bei Depressiven stärker aus als bei Gesunden* konnte in keinem der beiden untersuchten Gedächtnisprozesse ein signifikanter Interaktionseffekt Bedingung x Gruppe festgestellt werden. Allerdings zeigten explorative post-hoc Analysen der einzelnen Gruppen (Depressive vs. Gesunde), dass sich die Gedächtniskonsolidierung der Depressiven signifikant besserte, während sich der Effekt bei Gesunden nicht einstellte.

Neben der methodenkritischen Fragen einer möglicherweise zu geringen Stimulierung, bedarf es einer genaueren Betrachtung der Effekte in der Patientengruppe zu Klärung der fehlenden signifikanten Interaktion. So findet sich nur in der Gruppe der Patienten mit MD ein Einfluss der emotionalen Valenz der verwendeten Wörter, die sich unter noradrenerger Stimulation an signifikant mehr negative Wörter erinnerten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem „emotional bias“ im Rahmen depressiver Erkrankungen, wonach bereits ältere Studien ohne noradrenerge Beeinflussung (Teasdale and Russell, 1983, Hamilton and Gotlib, 2008) nachwiesen, dass sich Depressive besser an negative Wörter erinnern und damit eine höhere Sensibilität für negative Wörter aufzuweisen scheinen, die sich bei neutralen oder positiven Wörtern nicht in entsprechender Ausprägung zeigt. Des Weiteren offenbarte sich ein Trend für eine bessere Erinnerung positiver Wörter unter noradrenerger Stimulation. Dies steht im Einklang mit der Studie von Harmer et al. (2009), welche bei akuter Gabe von Reboxetin einen signifikanten Effekt auf die Konsolidierung positiver Wörter bei Depressiven nachwiesen. Ein Unterschied zur dort vorliegenden Signifikanz des Effektes könnte, durch die dortige Verwendung des NARI Reboxetin, den Einsatz von visuellen Stimuli im Rahmen eines Kreuzdesigns oder der größeren Patientengruppe (N = 33) begründet sein. Wesentlich ist, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung gemeinsam mit den Befunden von Harmer et al. (2009) die Hypothese des noradrenergen Defizits sowie der erhöhten Sensitivität zentraler Alpha2-Adrenorezeptoren im Rahmen der MD (Meana and Garcia-Sevilla, 1987, Meana et al., 1992, García Sevilla et al., 1999, Callado et al., 1998) weiter stärken. Hinsichtlich der Bedeutung des LC-NA-Systems für Gedächtnisprozesse und depressive Erkrankungen (vgl. Kapitel 1.2.3 und 1.3.3) stärkt es zudem den Hinweis auf ein erhöhte Dichte von Alpha2-Adrenorezeptoren im LC (Ordway et al., 2003, Klimek et al., 1997). Grundlage und Bestätigung dessen bildet das dieser Untersuchung zugrunde liegende Wirkmodell: Demnach wird davon ausgegangen, dass bei vorhandenem NA-Defizit im Rahmen der MD eine Blockierung der die NA-Ausschüttung hemmenden und aufregulierten präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren mit Yohimbin zu einer stärkeren NA-Verfügbarkeit führt als bei Gesunden. Da diese Rezeptoren insbesondere im LC in höchster Dichte vorkommen und blockiert werden und darüber 80 % der zentralen NA-Ausschüttung reguliert wird, zeigt sich die noradrenerge Stimulierung insbesondere für die neuroanatomischen Projektionen des LC. Dafür spricht ausdrücklich auch, dass sich die Patienten unter, mit Gesunden vergleichbaren Ausgangsleistungen (Hypothese 1) unter noradrenerger Stimulation deutlicher steigerten, wohingegen dieser Effekt bei den Gesunden fernblieb.

Möglicherweise könnte jedoch das Patientenkollektiv Einfluss auf das Ergebnis haben. Wie bereits dargestellt, befanden sich 60 % der Patienten unter antidepressiver Medikation. Diese Medikation könnte bereits zu einer Reduktion des noradrenergen Defizits geführt haben, wodurch der erwartete deutlichere Profit der Depressiven gegenüber den Gesunden bereits aufgehoben worden sein könnte. So zeigten Blier und Briley (2011), dass die Gabe kombinierter Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) zu einer zusätzlichen Steigerung noradrenerger Aktivität führt. Die Überprüfung der Annahme mit gezielter Darstellung der Effekte noradrenerger Stimulation im Vergleich der Gruppen (mediziert vs. nicht mediziert) erbrachte diesen Befund jedoch nicht, da es keinen Unterschied bei den Gruppen (mediziert vs. nicht mediziert) oder der Interaktion dieser mit dem Haupteffekt einer signifikanten Steigerung der Konsolidierung unter Yohimbin gab. Betrachtet man die Gruppen (mediziert vs. nicht mediziert) jedoch einzeln, zeigt sich, dass nicht medizierte Patienten deutlich stärker als bereits medizierte von der noradrenergen Stimulation profitieren, was das angenommene Wirkmodell weiter stützt.

Auch hier sollten Untersuchungen mit einer höherer Stimulierung sowie nicht medizierten Patienten erfolgen.

4.2 Methodenkritische Diskussion

Wie jede empirische Studie ist auch diese nicht frei von Limitationen, die im folgenden kritisch betrachtet werden.

Betrachtet man die Ergebnisse des autobiografischen Abrufes sowie der fehlenden signifikanten Besserung der Depressiven gegenüber den Gesunden, ergibt sich als erstes die Frage, inwieweit die verwendete Dosis von 5 mg des Alpha2-Rezeptorantagonisten Yohimbin ausgereicht hat, um überhaupt die vermuteten Effekte noradrenerger Stimulation zu erzielen.

Dafür gilt es zunächst, einen Wirkeintritt im noradrenergen System nachzuweisen. Aufgrund des sympathomimetischen Wirkmechanismus wurde dabei ein Anstieg des Vitalparameter Blutdruck und Herzrate sowie der sensitiven sAA vermutet.

Entgegen der Studie von Grasing et al. (1996), zeigte sich nach Gabe von 5 mg Yohimbin eine Reaktion des Blutdruckes innerhalb der Gesamtgruppe. Sowohl der systolische als auch diastolische Blutdruck wiesen unter noradrenerger Stimulation einen signifikanten Anstieg auf. Dies steht im Einklang mit den in Kapitel 1.2.4 dargestellten pharmakologischen Untersuchungen. Auch der fehlende Anstieg der Herzrate steht nicht in Widerspruch mit den

in Kapitel 1.2.4 dargestellten Befunden. Eine Erklärung für den gegensätzlichen Abfall der Herzrate kann in den Testbedingungen gesehen werden. So zeigte sich über den zeitlichen Verlauf eine zunehmende körperliche Entspannung der Probanden, nachdem sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen zuvor aus einem aktiven Setting (Anreise, Therapieeinheiten) in den sitzenden Zustand der Testbedingungen (Zeitraum von zwei Stunden) überführt wurden. Dieser Aspekt wurde berücksichtigt, indem alle Probanden vor dem ersten Messzeitpunkt zunächst fünf Minuten lang in Ruhe verweilen mussten. Dies entspricht der Erholungsphase von ca. drei bis fünf Minuten nach vorangegangener Aktivierung. Dennoch kann eine Rückkehr zum Ruhepuls bei untrainierten Personen länger dauern (Dawson, 1919, Fraser and Chapman, 1954). Diese Erklärung wird durch die Ergebnisse des MDBF in den Bereichen „*Ruhe – Unruhe*“ gestützt, wonach zwischen dem Beginn der Testung und dem Ende am ersten Testtag ein deutlicher Skalenanstieg, welcher als Sinken der allgemeinen Anspannung zu interpretieren ist, festgestellt werden konnte. Anders verhielt es sich hingegen mit der Alpha-Amylase, die als sensitiver Marker noradrenerger Aktivierung lediglich einen Anstiegstrend zeigte. Im Vergleich mit der Studie von Ehlert et al. (2006a), welche bei einer Dosierung von 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht einen höheren Anstieg des Blutdrucks sowie einen signifikanten Anstieg der Alpha-Amylase beobachten konnten, spricht dies nicht gegen den Wirkeintritt, sondern vielmehr für die Notwendigkeit der Verwendung einer höheren Dosis Yohimbin zur effektiven Aktivierung des Systems.

Des Weiteren ist ein möglicher Einfluss der HHNA-Achse auf den fehlenden Wirkeintritt zu untersuchen. So haben neben dem LC-NA-System, wie bereits dargestellt, insbesondere Glukokortikoide der HHNA-Achse modulierenden Einfluss auf Gedächtnisleistungen (Wolf, 2009, Wolf, 2003). Dabei hat die noradrenerge Aktivierung eine wesentliche synergistische Beteiligung an den Cortisoleffekten. So führt Cortisol zu einer Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung sowie einer Angstreduktion, während es den Gedächtnisabruf beeinträchtigt (Roosendaal et al., 2004a, Roosendaal et al., 2006, Roosendaal, 2002, De Quervain et al., 2000, de Quervain et al., 2007, Soeter and Kindt, 2011, Roosendaal et al., 2008). Dieser Effekt könnte in der vorliegenden Studie möglicherweise als Erklärung herangezogen werden. Dem widersprechen jedoch sowohl das Design der Studie als auch die Befunde zu den physiologischen Parametern: Entgegen früheren neurokognitiven Untersuchungen (Chamberlain et al., 2006, Ehlert et al., 2006b) wurde für das Design eine sehr geringe Stimulierung mit 5 mg Yohimbin verwandt, um feine Nebeneffekte am Rezeptor

und die kovariable Beeinflussung weiterer Transmittersysteme, insbesondere der HHNA-Achse, zu minimieren. Hinweise darauf, dass dies gelang, zeigen fehlende Veränderungen des Cortisollevels zwischen der Placebo- und Yohimbinbedingung, was gegen eine Mitaktivierung spricht. So zeigte die Cortisolkonzentration über die Messzeitpunkte einen Konzentrationsabfall, welcher der zirkadianen Tagesrhythmik entspricht. Wie in Kapitel 1.24 dargestellt, wäre bei Mitaktivierung der HHNA-Achse eine Cortisol-Antwort zu erwarten gewesen.

In einer aktuellen Studie konnten Soeter und Kindt (2011) einen Effekt noradrenerger Stimulation mittels Yohimbin auf das Löschungslernen nachweisen und eine stärkere Besserung der Angst nach Yohimbingabe aufzeigen. Dies zeigt die Notwendigkeit der Berücksichtigung komorbider Angststörungen für die Aussagekraft der Ergebnisse. Grundlage ist die Bedeutung der anatomischen Verbindungen der BLA. Da jedoch das Gesamtkollektiv unserer Studie von der noradrenergen Stimulation profitierte und ein Gruppeneffekt ebenso wie die Interaktion Bedingung x Gruppe eine Signifikanz verfehlte, wurde dies anhand einer explorativen Rechnung der Patienten mit Unterscheidung einer komorbiden Angstdiagnose analysiert. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne begleitende Angsterkrankung. Es handelte sich jedoch um ein sehr kleines Kollektiv, sodass bei einer Generalisierung der Ergebnisse Vorsicht geboten ist. Auch die bereits dargestellte Medikation sollte Berücksichtigung finden, die sie, wie zu Hypothese 1 dargestellt, Einflussfaktor auf den noradrenergen Effekt sein kann. Insbesondere divergierende Medikationen wie SSRI oder NARI sollten aufgrund ihrer molekularen Wirkprinzipien bedacht werden.

Vorliegend wurden sowohl verschiedene Gedächtnisphasen (Konsolidierung und Abruf) als auch Bereiche semantisches und autobiografisches deklaratives Gedächtnis) untersucht. Dies birgt das Risiko einer begrenzten Zuordnung der Effekte. Die Frage danach, auf welchen Effekt (Phase der Gabe, der Gedächtnisbereich oder die Valenz der Wörter) die Gabe von Yohimbin zielt, bedarf danach einer differenzierten Analyse.

Grenzen ergeben sich zudem im Versuch einer selektiven Stimulierung präsynaptischer noradrenerger Alpha2-Rezeptoren. Bei Yohimbin handelt es sich um einen nicht selektiven Alpha2-Antagonisten, der in vielen humanexperimentellen Studien Verwendung fand. Eine selektive Stimulierung präsynaptischer Rezeptoren ist damit nicht möglich, so dass ein möglicher kovariabler Einfluss postsynaptischen und mit einem differierenden molekularen Mechanismus agierenden Rezeptoren nicht ausgeschlossen werden kann. Dennoch wurde

versucht über den Ansatz des Studiendesigns (primäre Stimulation des LC mit höchster Dichte präsynaptischer Rezeptoren) einen entsprechenden kovariablen Einfluss zu minimieren. Mit entsprechendem Hintergrund wurde auch eine sehr geringe Dosis Yohimbin verwandt, um einen möglichen Einfluss der mitstimulierten HHNA-Achse zu reduzieren. Es wurden standardisierte und vereinzelt in Vorstudien erprobte Verfahren eingesetzt. Die Parallelität der verwendeten Testversionen zum Wortlistenlernen und autobiografischen Gedächtnis sowie der Einfluss von Reihenfolgeeffekten wurde im Rahmen einer Vorstudie an 24 Therapeuten und Ärzten der Klinik getestet; eine Verblindung gegenüber Patient/in und Versuchsleiter wurde durch den beteiligten Arzt oder eine dritte Person sichergestellt. Die beiden eingesetzten, parallelisierten Versionen der Wortliste erwiesen sich zudem als vergleichbar und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bearbeitung durch die Probanden.

Als schwierig erwies sich, dass die Probanden in der Stunde zwischen den Testungen des ersten Tages und nach Gabe des Wirkstoffes verschiedene Fragebögen ausfüllen mussten. Aufgrund der u.a. verwendeten Bögen zur posttraumatischen Symptomskala oder des Childhood Trauma Questionnaire kam es in der Patientengruppe zu teilweise starken emotionalen Beteiligungen noch vor Weiterführung der Studie, so dass die Patienten Konzentrationsprobleme oder eine berichtete Belastung mit traumatischen Bildern oder Gefühlen schilderten, die einen möglichen Einflussfaktor darstellt, jedoch nicht abgebildet werden kann. Schließlich handelt es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv von 20 Patienten, so dass die Effekte der geringen Stimulierung denkbarer Weise eine Signifikanz verfehlten. Auch war die Patientengruppe aufgrund von Medikation und Begleiterkrankungen nicht vollständig homogen. Dennoch zeigte sich in separater Betrachtung kein Einfluss dieser Faktoren. Des weiteren handelte es sich beim Großteil der Patienten um Frauen, dessen möglicher Einfluss auf die Befunde in der vorliegenden Betrachtung zurückgestellt wurde.

4.3 Generelle Diskussion und Implikationen

Unter Zusammenschau der Hypothesen sprechen die dargestellten Befunde für einen Einfluss noradrenerger Stimulation auf Gedächtnisprozesse und geben Hinweis auf einen stärkeren Gewinn Depressiver durch eine pharmakologische Stimulierung mithilfe eines Alpha2-adrenergen Antagonismus. Entsprechend der Studie von Harmer et al. (2009) sowie der Vorarbeit von Philippsen (2007) verdeutlicht sich dabei insbesondere der direkte Einfluss unmittelbarer noradrenerger Stimulation auf die Gedächtnisprozesse. Insofern stehen bildgebende Befunde in Einklang mit diesen Arbeiten, indem sie zeigen, dass die Alpha2-

adrenerge Stimulation besonders an frühen Informationsverarbeitungsprozessen und kognitiven Orientierungsreaktionen beteiligt ist (Turetsky and Fein, 2002, Halliday et al., 1994, 1989). Der positive Effekt auf die Konsolidierung bestärkt dabei die Hinweise darauf, dass eine noradrenerge Stimulation nach dem Lernen über Beeinflussung des Mechanismus der LTP als auch einer Mitbeeinflussung der BLA insbesondere den zeitlichen Übergang von der Encodierung zur Konsolidierung stärkt. Es ist anzunehmen, dass dies nicht allein über die noradrenerge Steigerung des Arousals, sondern vielmehr auch durch die Erhöhung der Verfügbarkeit von NA zur Aktivierung zellulärer Prozesse erfolgt. Dafür sprechen auch die Befunde von Herrera-Guzmán et al. (2009), die unter Gabe eines SNRI eine Überlegenheit bei der Besserung des autobiografischen Gedächtnisses nachweisen konnten, was für die Notwendigkeit noradrenerger Stimulation spricht.

Die gefundenen Ergebnisse stehen auch nicht im Widerspruch mit neueren pharmakologischen Forschungsbefunden (Katz et al., 2010, El Mansari et al., 2010, Blier und Briley, 2011), welche eine Senkung der neuronalen Feuerrate nach Gabe von NARI nachweisen konnten. Man könnte argumentieren, dass dies mit dem vorliegend vermuteten Wirkansatz unvereinbar ist und auch die von Harmer et al. (2009) für die Stimulation mit Reboxetin gefundenen stimulierenden Effekte aufhebt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass der vorliegend gewählte Ansatz auf eine Steigerung der Feuerrate und eine erhöhte Verfügbarkeit von NA zur Stimulation zellulärer Prozesse abzielte. Während die akute Verwendung eines NARI nicht an der vermuteten Aufregulierung der Alpha2-Rezeptoren ansetzt sowie im gesamten Gehirn auf die Wiederaufnahmehemmung des frei verfügbaren NA abzielt und somit die verstärkte Feedbackhemmung und verminderte Ausschüttung nicht beeinflusst, zielt Yohimbin eben auf den Mechanismus der gestörten Alpha2-Rezeptoren im Rahmen der MD ab. Sofern diese insbesondere im LC vorkommen, ist damit eine selektivere Beeinflussung gedächtnisrelevanter Prozesse möglich als durch NARI. Auch ist bei dem obigen Gegenargument zu beachten, dass eine akute Wirkung mithilfe einer Einmalgabe untersucht wurde, die sich so nicht mit längeren Wirkstoffstudien vergleichen lässt. So konnten Rawlings et al. (2010) nachweisen, dass eine Einzelgabe von Mirtazapin, einem Wirkstoff am Alpha2- und 5-HT3-Rezeptor, zu einer reduzierten Antwort auf Angstreize und einer verstärkten Antwort auf positive visuelle Stimuli führte. Dies zeigt im Einklang mit den Untersuchungen von Philippsen (2007) die zeitlich frühe Phase, in der eine Einflussnahme erfolgen kann (Joëls et al., 2011).

Neben diesen Effekten kommt der akut gesteigerten Verfügbarkeit von NA eine synergistische Beteiligung an den zentralen, gedächtnismodulierenden Effekten der HHNA-Achse zu. Wie in Kapitel 1.2.3 dargestellt, reguliert die noradrenerge Aktivität beispielsweise durch Aktivierung der Amygdala und des Hippocampus die durch Cortisol hervorgerufene Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung und Angstkonditionierung sowie die Beeinträchtigungen beim Gedächtnisabruf (Roozendaal et al., 2006, 2003, 2008, Soeter and Kindt, 2011, de Quervain et al., 2007). Gleichzeitig zeigten vielfältige Befunde Fehlfunktionen der HHNA-Achse im Rahmen der MD auf (Hinkelmann et al., 2009, Wingenfeld und Wolf, 2010). So konnten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe (Schlosser et al., 2010, Terfehr et al., 2011) den Effekt einer akuten Hydrocortisongabe auf Gedächtnisleistungen bei Depressiven darstellen. Während sich bei Gesunden unter akuter Gabe von Glukokortikoiden der Abruf verschlechtert und die Konsolidierung verbessert, zeigte sich dieses Ergebnis bei Depressiven hingegen nicht. Dies festigte die Hinweise auf eine gestörte Glukokortikoidrezeptorfunktion im Rahmen der MD (Holsboer, 2001, Pariante und Miller, 2001) und die Notwendigkeit weiterer Forschung an den rezeptoriellen Veränderungen.

Aber auch für das Modell der Depression an sich bietet eine Betrachtung der gestörten präsynaptischen Rezeptorfunktion einen vielversprechenden Ansatzpunkt. Angesichts des aufgezeigten Wirkmechanismus konnte im tierexperimentellen Design die protektive Rolle funktionierender Alpha2-Rezeptoren für die Entstehung von Angst und Depression nachgewiesen werden (Schramm et al., 2001). In diesem Zusammenhang zeigen erste Studien den Einfluss noradrenerger Stimulation auf die Entwicklung von Alpha2A-Rezeptoren und die damit vermittelten Funktionen (Sanders et al., 2011). Auch die Beeinflussung der vermuteten dysfunktionalen Rezeptoren könnte somit als möglicher Therapieansatz im Rahmen der Depression in Erwägung gezogen werden.

Bedeutung gewinnt dies angesichts der Bedeutung der Verbesserung neurokognitiver Defizite für die vollständige Erholung nach einer Depression (Jaeger et al., 2006). So fanden Herrera-Guzmán et al. (2009) eine Entkopplung zwischen Gedächtnisleistungen und klinischen Symptomen, wonach Gedächtnisbeeinträchtigungen auch nach Abklingen akuter depressiver Symptome persistieren. Um Betroffenen eine Wiedereingliederung in das Alltagsleben zu erleichtern (Jaeger et al., 2006), sollte die eigenständige Beachtung und Behandlung von Gedächtnisstörungen einen wesentlichen Punkt der Depressionsbehandlung darstellen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bewusst der Alpha2-adrenerge Antagonist Yohimbin zur noradrenergen Stimulation gewählt, was zu der Frage führt, warum nicht ein NARI verwandt wurde, der auch klinischen Einsatz findet und somit bereits einen möglichen klinischen Ansatz darstellen konnte (z. B. Reboxetin bei Harmer et al. (2009)). Neben der eigenständigen Bedeutung einer Beeinflussung des dysfunktionalen noradrenergen Alpha2-Rezeptors und dem o. g. schnelleren Wirkeintritt diente dies aber auch der Suche nach einer möglichen Wirkstoffkombination zur Besserung kognitiver Defizite. Eine mögliche Wirkstoffkombination für eine stärkende Verbindung untersuchten Kulkarni et al. (2007). Sie offenbarten, dass Alpha2-Rezeptoren die monoaminerge Transmission durch Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Feuerrate verstärken. Die zusätzliche Gabe von 2 mg/kg i. p. Yohimbin steigerte dabei den Wirkeffekt antidepressiver Effekte des SSRI Fluoxetin und des SNRI Venlafaxin im Mausmodell (Minderung der Immobilität). Einen entsprechenden Effekt fanden auch Sanacora et al. (2004). Dies gibt einen Hinweis auf adjuvante Therapiekombinationen mit Wirkstoffen am präsynaptischen Alpha2-Rezeptor.

Die Bedeutung des präsynaptischen Alpha2-Rezeptors wird zudem in den Wirkstudien zu Mirtazapin deutlich. Aufgrund eines schnelleren Wirkeintritts bei gleicher Effektstärke gegenüber SSRI oder SNRI (Watanabe et al., 2008) und einer schnellen Wirkung auf emotionale Prozesse stellt es ein bedeutenden Wirkstoff dar. Entsprechend der Metaanalyse von Rawlings et al. (2010), die diesen Effekt betonte, sollte dem klinischen Einsatz entsprechende Beachtung gewidmet werden.

Schließlich gelang es, mit dem Design ein geeignetes Modell zur indirekten Untersuchung zentraler Rezeptorfunktionen und deren Auswirkungen auf Gedächtnisprozesse im Rahmen der MD zu stärken.

4.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit verdeutlichte sowohl die Bedeutung noradrenerger Stimulation als auch die Relevanz veränderter präsynaptischer Alpha2-Rezeptoren für die Gedächtniskonsolidierung und den -abruf bei depressiven Patienten.

Zukünftige Studien sollten unter Berücksichtigung der bereits dargestellten Einflussfaktoren erfolgen. Eine differenzierte Stimulierung durch verschiedene Yohimbin-Dosisstufen und eine begleitende alternierende Verwendung von sensiblerem Material (z.B. Bilder oder Filme) könnten Auskunft über das notwendige noradrenerge Level zur Besserung der Abrufleistungen bei Depressiven geben. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, das

Verständnis kognitiver Beeinträchtigungen bei Depressiven und die Rolle noradrenerger Stimulation besser zu verstehen. Dabei könnten neben Yohimbin auch Agonisten am Alpha2-Rezeptor, die zu einer noradrenergen Blockade und Beeinträchtigung von Gedächtnisfunktionen bei Gesunden führen, untersucht werden. Dies ist derzeit Gegenstand einer Studie unserer Forschungsgruppe. Auch die bereits ausgeführte Bedeutung einer begleitenden Medikation oder einer komorbiden Angstdiagnose sollte Berücksichtigung finden.

Für eine differentiellere Betrachtung der Effekte ist es ratsam, dass Folgestudien Gedächtnisprozesse und -strukturen getrennt voneinander analysieren. So erscheint eine Untersuchung mit einem zwei-faktoriellen Kontrollgruppendesign zur Überprüfung des Einflusses von Noradrenalin auf die zeitlichen Prozesse des semantischen Gedächtnisses fruchtbar. Auch eine Kombination des pharmakologischen Designs mit bildgebenden Verfahren, insbesondere fMRT, verspricht weiterführende Erkenntnisse zur möglichen Verteilung präsynaptischer Alpha2-Rezeptoren. Gleichzeitig kann so deren Aktivierung mit veränderten Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht und deren zeitliche Abfolge analysiert werden. Insbesondere hinsichtlich der bisher kaum untersuchten noradrenergen Beeinflussung autobiografischer Abrufleistungen könnten sich daraus Hinweise auf eine sensible Phase im Prozess der Stimulierung der GC durch NA ergeben (Joëls et al., 2011). Weitere Studien sollten sich zudem den Auswirkungen der Alpha1-Blockade bei Depressiven widmen.

Des Weiteren ist eine Ausweitung des Design denkbar: Sofern es Depressiven gelingen kann, wie in der vorliegenden Studie angedeutet, durch motivationale Aspekte beeinträchtigende rezeptorielle Veränderungen wettzumachen, sollte dieser Aspekt weitergehend Beachtung finden und im Rahmen eines placebokontrollierten Designs überprüft werden. So könnte der synergistische oder isolierte Einfluss motivationaler Aspekte, z.B. eines begleitenden kognitiven Trainings in Verbindung mit einer Yohimbingabe auf Gedächtnisleistungen bei Depressiven analysiert werden. Denkbar wäre auch die (begleitende) Verwendung von psychosozialen Stress, z.B. durch den Trierer Stresstest.

Schließlich und im Besonderen sollten auch Risikogruppen mit aktuellen oder vermuteten zukünftigen Veränderungen an den präsynaptischen Alpha2-Rezeptoren mit dem vorliegenden Design und bildgebenden Verfahren untersucht werden. So beschreiben insbesondere Burnout-Patienten oft kognitive Einbußen. Geht man davon aus, dass es bei chronischer Stressbelastung zur Aufregulierung und Hypersensibilisierung der Alpha2-

Rezeptoren kommt, könnte damit der Frage nachgegangen werden, zu welchem Zeitpunkt die Alpha2-rezeptoriellen Veränderungen beginnen. Diese Erkenntnisse wären ein erster Schritt zur Entwicklung protektiver Schutzmechanismen am Alpha2-Rezeptor.

5 Zusammenfassung

Die Major Depression (MD) ist durch kognitive Beeinträchtigungen, zu denen insbesondere Gedächtnisstörungen zählen, sowie Fehlfunktionen auf verschiedenen Ebenen der Kontrolle und Regulation der Stressphysiologie gekennzeichnet (Beblo und Herrmann, 2000, Rensing et al., 2006, Beblo, 2010). Dabei spielt das Locus-Coeruleus-Noradrenerge System sowohl für die Gedächtnisbildung und den -abruf als auch in der Ätiopathogenese der depressiven Erkrankungen eine entscheidende Rolle (Goddard et al., 2010, Sara, 2009, McGaugh und Roozendaal, 2009, 2002). Präsynaptische und direkt im Locus Coeruleus lokalisierte adrenerge Alpha2-Rezeptoren, welche über negative Feedbackhemmung den noradrenergen Einfluss hemmen, zeigen bei der MD eine pathologische Aufregulierung (García-Sevilla et al., 1999). Bisher liegen allerdings kaum Studien zum Effekt einer Blockierung dieser Rezeptoren und einer damit verbundenen noradrenergen Stimulation auf die Gedächtnisleistungen bei depressiven Patienten vor. Diese Lücke sucht die vorliegende Untersuchung zu schließen

In einem placebokontrollierten, doppelt verblindeten Design wurden 20 stationäre Patienten mit einer MD sowie 18 im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand parallelisierte Kontrollprobanden mittels verschiedener Gedächtnisparadigmen zum deklarativen und autobiografischen Gedächtnis unter noradrenerger Stimulation durch Gabe des Alpha2-adrenergen Rezeptorantagonisten Yohimbin (vs. Placebo) untersucht. Zum Ausschluss kovariabler Effekte wurde eine geringe Dosis von 5 mg Yohimbin verwandt.

Es konnte gezeigt werden, dass noradrenerge Stimulation zu einer signifikant verbesserten Gedächtniskonsolidierung führte, wovon die Depressiven deutlicher profitierten. Der Gedächtnisabruf autobiografischer Erinnerungen zeigte sich von der noradrenergen Stimulation mit 5 mg Yohimbin nicht beeinflusst. Entgegen dargestellter Literatur offenbarte sich zudem keine schlechtere kognitive Ausgangsleistung der depressiven Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen.

Die vollständigen Ergebnisse geben Hinweise auf die Bedeutung des noradrenergen Einflusses auf die Gedächtniskonsolidierung und Pathophysiologie der Depression und können zur Entwicklung neuer Therapieansätze hinsichtlich des Symptoms der Gedächtnisbeeinträchtigungen beitragen.

Literaturverzeichnis

- ABEL, T. & LATTAL, K. M. 2001. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current opinion in neurobiology*, 11, 180-187.
- ABELSON, J. L., GLITZ, D., CAMERON, O. G., LEE, M. A., BRONZO, M. & CURTIS, G. C. 1991. Blunted growth hormone response to clonidine in patients with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48, 157.
- ABERCROMBIE, H., LARSON, C., WARD, R., SCHAEFER, S., HOLDEN, J., PERLMAN, S., TURSKI, P., KRAHN, D. & DAVIDSON, R. 1996. Metabolic rate in the amygdala predicts negative affect and depression severity in depressed patients: an FDG-PET study. *Neuroimage*, 3, S217-S217.
- AISA, B., TORDERA, R., LASHERAS, B., DEL RIO, J. & RAMIREZ, M. 2008. Effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience*, 154, 1218-1226.
- ALHAJ, H. A., MASSEY, A. E. & MCALLISTER-WILLIAMS, R. H. 2007. A study of the neural correlates of episodic memory and HPA axis status in drug-free depressed patients and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 295-304.
- ANDERSON, R. J., GODDARD, L. & POWELL, J. H. 2010. Reduced specificity of autobiographical memory as a moderator of the relationship between daily hassles and depression. *Cognition & Emotion*, 24, 702-709.
- ANTIKAINEN, R., HÄNNINEN, T., HONKALAMPI, K., HINTIKKA, J., KOIVUMAA-HONKANEN, H., TANSKANEN, A. & VIINAMÄKI, H. 2001. Mood improvement reduces memory complaints in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 6-11.
- AOKI, C. & GO, C. 1994. Perikaryal and synaptic localization of [alpha] 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity. *Brain research*, 650, 181-204.
- ARANGO, V., UNDERWOOD, M. D. & MANN, J. J. 1996. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biological Psychiatry*, 39, 112-120.
- ARBORELIUS, L., OWENS, M., PLOTSKY, P. & NEMEROFF, C. 1999. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160, 1.
- ARNSTEN, A. F. T. 1998. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 436-447.
- ARNSTEN, A. F. T. & LI, B. M. 2005. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 57, 1377-1384.
- ARNSTEN, A. F. T. & ROBBINS, T. W. 2002. Neurochemical modulation of prefrontal cortical function in humans and animals.
- ASTON-JONES, G. 2002. Norepinephrine. . In: IN DAVIS, K. L., CHARNEY, D., COYLE, J. T. & NEMEROFF, C. (eds.) *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- ASTON-JONES, G., SHIPLEY, M., CHOUVET, G., ENNIS, M., VAN BOCKSTAELE, E., PIERIBONE, V., SHIEKHATTAR, R., AKAOKA, H., DROLET, G. & ASTIER, B. 1991. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Progress in Brain Research*, 88, 47-75.
- ATKINSON, R. C. & SHIFFRIN, R. M. 1968. Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, 2, 89-195.
- AUSTIN, M. P., MITCHELL, P. & GOODWIN, G. M. 2001. Cognitive deficits in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.

- AVISSAR, S., MATUZANY-RUBAN, A., TZUKERT, K. & SCHREIBER, G. 2004. β -Arrestin-1 Levels: Reduced in Leukocytes of Patients With Depression and Elevated by Antidepressants in Rat Brain. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2066.
- BARDEN, N. 2004. Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathophysiology of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29, 185.
- BARDEN, N., REUL, J. & HOLSBOER, F. 1995. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends in neurosciences*, 18, 6-11.
- BEAR, M. F., CONNORS, B. W. & PARADISO, M. A. 2009. *Neurowissenschaften*, Heidelberg, Spektrum.
- BEBLO, T. 2010. Neuropsychologie affektiver Störungen. In: LAUTENBACHER, S. & GAUGGEL, S. (eds.) *Neuropsychologie Psychischer Störungen*. 2. ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
- BEBLO, T., BAUMANN, B., BOGERTS, B., WALLECH, C. W. & HERRMANN, M. 1999. Neuropsychological correlates of major depression: A short-term follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 333-341.
- BEBLO, T. & HERRMANN, M. 2000. Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 68, 1-11.
- BEBLO, T. & LAUTENBACHER, S. 2006. *Neuropsychologie der Depression*, Göttingen, Hogrefe & Huber.
- BECK, A. T. & STEER, R. A. 1994. *Beck-Depressions-Inventar: BDI. Testhandbuch.*, Bern: Huber.
- BERRIDGE, C. W. & WATERHOUSE, B. D. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42, 33-84.
- BERTON, O. & NESTLER, E. J. 2006. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Rev. Neurosci.*, 7, 137–151.
- BIGGS, J. T., WYLIE, L. T. & ZIEGLER, V. E. 1978. Validity of the Zung Self-rating Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry*, 132, 381-385.
- BLIER, P. & BRILEY, M. 2011. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 15.
- BLISS, T. & LOMO, T. 1973. Synaptic plasticity in the hippocampus. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- BLISS, T. V. P. & COLLINGRIDGE, G. L. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- BLOOM, B. 2004. Prevalence and economic effects of depression. *Managed care (Langhorne, Pa.)*, 13, 9.
- BOTTERON, K. N., RAICHEL, M. E., DREVETS, W. C., HEATH, A. C. & TODD, R. D. 2002. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, 51, 342-344.
- BRAND, A., JOLLES, J. & GISPEN-DE WIED, C. 1992. Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of affective disorders*, 25, 77-86.
- BREMNER, J. D., NARAYAN, M., ANDERSON, E. R., STAIB, L. H., MILLER, H. L. & CHARNEY, D. S. 2000. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 115.
- BREMNER, J. D., VYTHILINGAM, M., VERMETTEN, E., NAZEER, A., ADIL, J., KHAN, S., STAIB, L. H. & CHARNEY, D. S. 2002. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-279.
- BROWN, R., SCOTT, L., BENCH, C. & DOLAN, R. 1994. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24, 829-847.

- BRUNONI, A. R., LOPES, M. & FREGNI, F. 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 1169-1180.
- BUCHANAN, T. W., TRANEL, D. & ADOLPHS, R. 2006. Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learning & Memory*, 13, 382-387.
- BURNHAM, W. H. 1903. Retroactive amnesia: Illustrative cases and a tentative explanation. *American Journal of Psychology*, 14, 118-132.
- BURT, D. B., ZEMBAR, M. J. & NIEDEREHE, G. 1995. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 285-305.
- BUSS, C., WOLF, O. T., WITT, J. & HELLHAMMER, D. H. 2004. Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1093-1096.
- BYLUND, D., EIKENBERG, D., HIEBLE, J., LANGER, S., LEFKOWITZ, R. & MINNEMAN, K. 1994. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Review*, 46(2), 121-136.
- CAHILL, L. & ALKIRE, M. T. 2003. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, 79, 194-198.
- CAHILL, L., GORSKI, L. & LE, K. 2003. Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory*, 10, 270.
- CAHILL, L., HAIER, R. J., FALLON, J., ALKIRE, M. T., TANG, C., KEATOR, D., WU, J. & MCGAUGH, J. L. 1996. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 8016.
- CAHILL, L. & MCGAUGH, J. L. 1991. NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention-enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology*.
- CAHILL, L., PHAM, C. A. & SETLOW, B. 2000. Impaired memory consolidation in rats produced with [beta]-adrenergic blockade. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74, 259-266.
- CAHILL, L., PRINS, B., WEBER, M. & MCGAUGH, J. L. 1994. β -Adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371, 702-704.
- CALEV, A. & ERWIN, P. G. 1985. Recall and recognition in depressives: Use of matched tasks. *British journal of clinical psychology*, 24, 127-128.
- CALLADO, L. F., MEANA, J. J., GRIJALBA, B., PAZOS, A., SASTRE, M. & GARCÍA SEVILLA, J. A. 1998. Selective Increase of 2A Adrenoceptor Agonist Binding Sites in Brains of Depressed Suicide Victims. *Journal of neurochemistry*, 70, 1114-1123.
- CAMERON, O. G., ZUBIETA, J. K., GRUNHAUS, L. & MINOSHIMA, S. 2000. Effects of yohimbine on cerebral blood flow, symptoms, and physiological functions in humans. *Psychosomatic medicine*, 62, 549.
- CANLI, T., ZHAO, Z., BREWER, J., GABRIELI, J. D. E. & CAHILL, L. 2000. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience*, 20.
- CARR, D. B., ANDREWS, G. D., GLEN, W. B. & LAVIN, A. 2007. α 2-Noradrenergic receptors activation enhances excitability and synaptic integration in rat prefrontal cortex pyramidal neurons via inhibition of HCN currents. *The Journal of physiology*, 584, 437-450.

- CASTANEDA, A. E., TUULIO-HENRIKSSON, A., MARTTUNEN, M., SUVISAARI, J. & LÖNNQVIST, J. 2008. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of affective disorders*, 106, 1-27.
- CASTRÉN, E. 2005. Is mood chemistry? *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 241-246.
- CHAMBERLAIN, S. R., MILLER, U., BLACKWELL, A. D., ROBBINS, T. W. & SAHAKIAN, B. J. 2006. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology*, 188, 397-407.
- CHAN PALAY, V. & ASAN, E. 1989. Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *The Journal of Comparative Neurology*, 287, 357-372.
- CHARNEY, D. 2003. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 38-50.
- CHARNEY, D. S. 1998. Monamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- CHARNEY, D. S., BREIER, A., JATLOW, P. I. & HENINGER, G. R. 1986. Behavioral, biochemical, and blood pressure responses to alprazolam in healthy subjects: interactions with yohimbine. *Psychopharmacology*, 88, 133-140.
- CHARNEY, D. S., HENINGER, G. R. & REDMOND JR, D. E. 1983. Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sciences*, 33, 19-29.
- CHARNEY, D. S., WOODS, S. W., GOODMAN, W. K. & HENINGER, G. R. 1987. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: Biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *The American journal of psychiatry*.
- CHATTERTON JR, R. T., VOGELSONG, K. M., LU, Y., ELLMAN, A. B. & HUDGENS, G. A. 1996. Salivary amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology*, 16, 433-448.
- CIPRIANI, A., FURUKAWA, T. A., SALANTI, G., GEDDES, J. R., HIGGINS, J., CHURCHILL, R., WATANABE, N., NAKAGAWA, A., OMORI, I. M. & MCGUIRE, H. 2009. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373, 746-758.
- CIVANTOS CALZADA, B. & ALEIXANDRE DE ARTIÓANO, A. 2001. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacological Research*, 44, 195-208.
- COULL, J. 1994. Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs & aging*, 5, 116.
- COULL, J., BACHEL, C., FRISTON, K. & FRITH, C. 1999. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *Neuroimage*, 10, 705-715.
- DALGLEISH, T. & WATTS, F. N. 1990. Biases of attention and memory in disorders of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 10, 589-604.
- DALGLEISH, T., WILLIAMS, J. M. G., GOLDEN, A. M. J., PERKINS, N., BARRETT, L. F., BARNARD, P. J., AU YEUNG, C., MURPHY, V., ELWARD, R. & TCHANTURIA, K. 2007. Reduced specificity of autobiographical memory and depression: The role of executive control. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136, 23.
- DANION, J. M., WILLARD-SCHROEDER, D., ZIMMERMANN, M. A., GRANGE, D., SCHLIENGER, J. L. & SINGER, L. 1991. Explicit memory and repetition priming in depression: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 48, 707.
- DAVIS, H. P. & SQUIRE, L. R. 1984. Protein synthesis and memory: a review. *Psychological Bulletin*, 96, 518.
- DAWSON, P. M. 1919. Effect of physical training and practice on the pulse rate and blood pressures during activity and during rest, with a note on certain acute infections and on

- the distress resulting from exercise. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 50, 443-479.
- DE KLOET, E. R. 2003. Hormones, brain and stress. *Endocrine Regulations*, 37, 51-68.
- DE KLOET, E. R., JOELS, M. & HOLSBOER, F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat.Rev. Neuroscience*, 6, 463-475.
- DE QUERVAIN, D., AERNI, A. & ROOZENDAAL, B. 2007. Preventive effect of β -adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *American Journal of Psychiatry*, 164, 967-969.
- DE QUERVAIN, D. J. F., ROOZENDAAL, B., NITSCH, R. M., MCGAUGH, J. L. & HOCK, C. 2000. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature neuroscience*.
- DEN HARTOG, H., DERIX, M., VAN BEMMEL, A., KREMER, B. & JOLLES, J. 2003. Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological Medicine*, 33, 1443-1451.
- DENNY, E. B. & HUNT, R. R. 1992. Affective valence and memory in depression: Dissociation of recall and fragment completion. *Journal of Abnormal Psychology*, 101, 575.
- DILLING, H. & ORGANIZATION, W. H. 2006. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10 und Referenztabellen ICD-10 vs DSM-IV-TR*, H. Huber.
- DOHLMAN, H., THORNER, J., CARON, M. & LEFKOWITZ, R. 1991. Model systems for the study of seven-transmembrane-segment receptors. *Annual review of biochemistry*, 60, 653-688.
- DOLAN, R. J. (ed.) 2000. *Functional neuroimaging of the amygdala during emotional processing and learning.*, Oxford, England: Oxford University Press.
- DOLCOS, F., LABAR, K. S. & CABEZA, R. 2004. Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 23, 64-74.
- DOLCOS, F., LABAR, K. S. & CABEZA, R. 2005. Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 2626.
- DREVETS, W. C. 2001. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology*, 11, 240-249.
- DUDAI, Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51.
- DUMAN, R. S., MALBERG, J., NAKAGAWA, S. & D'SA, C. 2000. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 732-739.
- EHLERT, U., ERNI, K., HEBISCH, G. & NATER, U. 2006a. Salivary α -amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 5130.
- EHLERT, U., ERNI, K., HEBISCH, G. & NATER, U. 2006b. Salivary α -amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 5130.
- ERK, S. & KIEFER, M. 2003. Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage*, 18, 439-447.
- EYSENCK, M. W. & KEANE, M. T. 2005. *Cognitive psychology: A student's handbook*, East Sussex, GB, Psychology Press Ltd.

- FATEMI, S., EARLE, J. & MCMENOMY, T. 2000. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Molecular psychiatry*, 5, 654.
- FATEMI, S. H., KROLL, J. L. & STARY, J. M. 2001. Altered levels of Reelin and its isoforms in schizophrenia and mood disorders. *Neuroreport*, 12, 3209.
- FELDMAN, D. E. 2009. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 33.
- FERRY, B., ROOZENDAAL, B. & MCGAUGH, J. L. 1999. Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biological Psychiatry*, 46, 1140-1152.
- FISCHER, H., WRIGHT, C. I., WHALEN, P. J., MCINERNEY, S. C., SHIN, L. M. & RAUCH, S. L. 2003. Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study. *Brain Research Bulletin*, 59, 387-392.
- FLORESCO, S. B. & JENTSCH, J. D. 2010. Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. *Neuropsychopharmacology*.
- FLÜGGE, G., VAN KAMPEN, M., MEYER, H. & FUCHS, E. 2003. 2A and 2C adrenoceptor regulation in the brain: 2A changes persist after chronic stress. *European Journal of Neuroscience*, 17, 917-928.
- FOSSATI, P., HARVEY, P. O., LE BASTARD, G., ERGIS, A. M., JOUVENT, R. & ALLILAIRE, J. F. 2004. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 137-144.
- FRASER, R. S. & CHAPMAN, C. B. 1954. Studies on the Effect of Exercise on Cardiovascular Function: II. The Blood Pressure and Pulse Rate. *Circulation*, 9, 193-198.
- GALLACHER, D. & PETERSEN, O. 1983. Stimulus-secretion coupling in mammalian salivary glands. *International review of physiology*, 28, 1.
- GARAVAN, H., PENDERGRASS, J. C., ROSS, T. J., STEIN, E. A. & RISINGER, R. C. 2001. Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport*, 12, 2779.
- GARCÍA SEVILLA, J. A., ESCRIBÁ, P. V., OZAITA, A., LA HARPE, R., WALZER, C., EYTAN, A. & GUIMÓN, J. 1999. Up Regulation of Immunolabeled 2A Adrenoceptors, Gi Coupling Proteins, and Regulatory Receptor Kinases in the Prefrontal Cortex of Depressed Suicides. *Journal of neurochemistry*, 72, 282-291.
- GARCIA-SEVILLA, J., ESCRIBA, P., OZAITA, A., HARPE, R. L., WALZER, C., EYTAN, A. & GUIMON, J. 1999. CLINICAL NEUROCHEMISTRY AND DISEASE-Up-Regulation of Immunolabeled α 2A-Adrenoceptors, G i) Coupling Proteins, and Regulatory Receptor Kinases in the Prefrontal Cortex of Depressed Suicides. *Journal of Neurochemistry*, 72, 282-291.
- GAUGGEL, S. & RATHGEBER, K. 2002. Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selektive Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 13, 301-312.
- GIBBS, M., HUTCHINSON, D. & SUMMERS, R. 2010. Noradrenaline Release in the Locus Coeruleus Modulates Memory Formation and Consolidation; Roles for [alpha]- and [beta]-Adrenergic Receptors. *Neuroscience*.
- GLAVIN, G. B. 1985. Stress and brain noradrenaline: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9, 233-243.
- GODDARD, A. W., BALL, S. G., MARTINEZ, J., ROBINSON, M. J., YANG, C. R., RUSSELL, J. M. & SHEKHAR, A. 2010. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 27, 339-350.

- GOLD, P. & CHROUSOS, G. 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular psychiatry*, 7, 254-275.
- GOLD, P. E. & VAN BUSKIRK, R. B. 1975. Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behavioral Biology*, 13, 145-153.
- GOLDBERG, M. & ROBERTSON, D. 1983. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha 2-adrenoreceptor. *Pharmacological Reviews*, 35, 143.
- GOLDBERG, M. R., HOLLISTER, A. S. & ROBERTSON, D. 1983. Influence of yohimbine on blood pressure, autonomic reflexes, and plasma catecholamines in humans. *Hypertension*, 5, 772-778.
- GRANT, M. M., THASE, M. E. & SWEENEY, J. A. 2001. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50, 35-43.
- GRASING, K., STURGILL, M., ROSEN, R., THOMAS, T., KULKARNI, G. & MAINES, P. 1996. Effects of yohimbine on autonomic measures are determined by individual values for area under the concentration-time curve. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36, 814.
- GREENBERG, D. L., RICE, H. J., COOPER, J. J., CABEZA, R., RUBIN, D. C. & LABAR, K. S. 2005. Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, 43, 659-674.
- GROSSMAN, E., REA, R. F., HOFFMAN, A. & GOLDSTEIN, D. S. 1991. Yohimbine increases sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover in normal volunteers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 260, R142-R147.
- GROSSMAN, E., ROSENTHAL, T., PELEG, E., HOLMES, C. & GOLDSTEIN, D. S. 1993. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 22, 22.
- GRUNHAUS, L., HASKETT, R. & PANDE, A. 1990. Catecholamine and cortisol response to yohimbine infusions in comorbidity of depression and panic attacks.
- GRUNHAUS, L., TIONGCO, D., ZELNIK, T., FLEGEL, P., HOLLINGSWORTH, P. J. & SMITH, C. B. 1989. Intravenous Yohimbine Selective Enhancer of Norepinephrine and Cortisol Secretion and Systolic Blood Pressure in Humans. *Clinical neuropharmacology*, 12, 106.
- GUALTIERI, C. T., JOHNSON, L. G. & BENEDICT, K. B. 2006. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18, 217.
- GUALTIERI, C. T. & MORGAN, D. W. 2008. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 69, 1122-1130.
- GUYENET, P. G. 2006. The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 335-346.
- HALLIDAY, R., CALLAWAY, E. & LANNON, R. 1989. The effects of clonidine and yohimbine on human information processing. *Psychopharmacology*, 99, 563-566.
- HALLIDAY, R., NAYLOR, H., BRANDEIS, D., CALLAWAY, E., YANO, L. & HERZIG, K. 1994. The effect of D-amphetamine, clonidine, and yohimbine on human information processing. *Psychophysiology*, 31, 331-337.
- HAMANN, S. B., ELY, T. D., GRAFTON, S. T. & KILTS, C. D. 1999. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature neuroscience*, 2, 289-293.

- HAMANN, S. B., ELY, T. D., HOFFMAN, J. M. & KILTS, C. D. 2002. Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychological Science*, 13, 135.
- HAMILTON, J. P. & GOTLIB, I. H. 2008. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological Psychiatry*, 63, 1155-1162.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23, 56.
- HAMMAR, Å. & ÅRDAL, G. 2009. Cognitive functioning in major depression—a summary. *Frontiers in human neuroscience*, 3.
- HAMMAR, Å., ISAKSEN, L., SCHMID, M., ÅRDAL, G. & STRAND, M. 2011. Patients with Major Depression Show Intact Memory Performance—Given Optimal Conditions. *Applied Neuropsychology*, 18, 191-196.
- HAMMAR, A., LUND, A. & HUGDAHL, K. 2003a. Selective impairment in effortful information processing in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 954-959.
- HAMMAR, Å., LUND, A. & HUGDAHL, K. 2003b. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. *Psychiatry research*, 118, 189-196.
- HARLEY, C. W. 2007. Norepinephrine and the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, 163, 299-318.
- HARMER, C. J., HILL, S. A., TAYLOR, M. J., COWEN, P. J. & GOODWIN, G. M. 2003. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *American Journal of Psychiatry*, 160, 990.
- HARMER, C. J., O'SULLIVAN, U., FAVARON, E., MASSEY-CHASE, R., AYRES, R., REINECKE, A., GOODWIN, G. M. & COWEN, P. J. 2009. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 166, 1178-84.
- HARMER, C. J., SHELLEY, N. C., COWEN, P. J. & GOODWIN, G. M. 2004. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1256.
- HARTLAGE, S., ALLOY, L. B., VÁZQUEZ, C. & DYKMAN, B. 1993. Automatic and effortful processing in depression. *Psychological Bulletin*, 113, 247.
- HASHER, L. & ZACKS, R. T. 1979. Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108, 356.
- HATFIELD, T. & MCGAUGH, J. L. 1999. Norepinephrine Infused into the Basolateral Amygdala Posttraining Enhances Retention in a Spatial Water Maze Task* 1,* 2. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71, 232-239.
- HAUTZINGER, M. 2006. Affektive Störungen – Neuropsychologie. In: FÖRSTL, H., HAUTZINGER, M. & ROTH, G. (eds.) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer.
- HEDNER, T., EDGAR, B., EDVINSSON, L., HEDNER, J., PERSSON, B. & PETTERSSON, A. 1992. Yohimbine pharmacokinetics and interaction with the sympathetic nervous system in normal volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 43, 651-656.
- HEGERL, U. & RUPPRECHT, R. 2006. Affektive Störungen – Neurobiologie. In: FÖRSTL, H., HAUTZINGER, M. & ROTH, G. (eds.) *Neurobiologie Psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer.

- HEIM, C. & NEMEROFF, C. B. 2001. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023-1039.
- HEIM, C., NEWPORT, D. J., MLETZKO, T., MILLER, A. H. & NEMEROFF, C. B. 2008. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 693-710.
- HERRERA-GUZMÁN, I., GUDAYOL-FERRÉ, E., HERRERA-GUZMÁN, D., GUÁRDIA-OLMOS, J., HINOJOSA-CALVO, E. & HERRERA-ABARCA, J. E. 2009. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 855-863.
- HERTEL, P. T. & HARDIN, T. S. 1990. Remembering with and without awareness in a depressed mood: Evidence of deficits in initiative. *Journal of Experimental Psychology: General*, 119, 45.
- HOLSBOER, F. 2001. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy* 1. *Journal of affective disorders*, 62, 77-91.
- HORN, W. 1983. *Leistungsprüfsystem L-P-S*, Göttingen, Hogrefe.
- HOSCHEIDT, S. M., NADEL, L., PAYNE, J. & RYAN, L. 2010. Hippocampal activation during retrieval of spatial context from episodic and semantic memory. *Behavioural brain research*, 212, 121-132.
- HOWE, M. L. & MALONE, C. 2011. Mood-congruent true and false memory: Effects of depression. *Memory*, 19, 192-201.
- HU, H., REAL, E., TAKAMIYA, K., KANG, M. G., LEDOUX, J., HUGANIR, R. L. & MALINOW, R. 2007. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell*, 131, 160-173.
- HUFF, N. C., WRIGHT-HARDESTY, K. J., HIGGINS, E. A., MATUS-AMAT, P. & RUDY, J. W. 2005. Context pre-exposure obscures amygdala modulation of contextual-fear conditioning. *Learning & Memory*, 12, 456.
- HURLEMANN, R. 2008. Noradrenergic-glucocorticoid mechanisms in emotion-induced amnesia: from adaptation to disease. *Psychopharmacology*, 197, 13-23.
- HURLEMANN, R., HAWELLEK, B., MATUSCH, A., KOLSCH, H., WOLLERSEN, H., MADEA, B., VOGELY, K., MAIER, W. & DOLAN, R. J. 2005. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *The Journal of Neuroscience*, 25, 6343.
- HURLEMANN, R., MATUSCH, A., HAWELLEK, B., KLINGMULLER, D., KOLSCH, H., MAIER, W. & DOLAN, R. J. 2007. Emotion-induced retrograde amnesia varies as a function of noradrenergic-glucocorticoid activity. *Psychopharmacology*, 194, 261-269.
- ILSLEY, J., MOFFOOT, A. & O'CARROLL, R. 1995. An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of affective disorders*, 35, 1-9.
- INTROINI-COLLISON, I., SAGHAFI, D., NOVACK, G. D. & MCGAUGH, J. L. 1992. Memory-enhancing effects of post-training dipivefrin and epinephrine: involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain research*, 572, 81-86.
- ITOI, K. & SUGIMOTO, N. 2010. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *Journal of neuroendocrinology*, 22, 355-361.
- IZQUIERDO, I., QUILLFELDT, J., ZANATTA, M., QUEVEDO, J., SCHAEFFER, E., SCHMITZ, P. & MEDINA, J. 1997. Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rats. *European Journal of Neuroscience*, 9, 786-793.
- JACOBS, N., MYIN-GERMEYS, I., DEROM, C., DELESPAUL, P., VAN OS, J. & NICOLSON, N. 2007. A momentary assessment study of the relationship between

- affective and adrenocortical stress responses in daily life. *Biological psychology*, 74, 60-66.
- JAEGER, J., BERNS, S., UZELAC, S. & DAVIS-CONWAY, S. 2006. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry research*, 145, 39-48.
- JODOJ, E., CHIANG, C. & ASTON-JONES, G. 1998. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience*, 83, 63-79.
- JOËLS, M., FERNANDEZ, G. & ROOZENDAAL, B. 2011. Stress and emotional memory: a matter of timing. *Trends in Cognitive Sciences*.
- KATZELNICK, D. J., DUFFY, F. F., CHUNG, H., REGIER, D. A., RAE, D. S. & TRIVEDI, M. H. 2011. Depression Outcomes in Psychiatric Clinical Practice: Using a Self-Rated Measure of Depression Severity. *Psychiatric Services*, 62, 929.
- KESSLER, R. C., AGUILAR-GAXIOLA, S., ALONSO, J., CHATTERJI, S., LEE, S., ORMEL, J., ÜSTÜN, T. B. & WANG, P. S. 2009. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 18, 23.
- KILPATRICK, L. & CAHILL, L. 2003. Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage*, 20, 2091-2099.
- KIM, J. J. & BAXTER, M. G. 2001. Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of its parts. *Trends in neurosciences*, 24, 324-330.
- KING, M. J., MACDOUGALL, A. G., FERRIS, S. M., LEVINE, B., MACQUEEN, G. M. & MCKINNON, M. C. 2010. A review of factors that moderate autobiographical memory performance in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32, 1122-1144.
- KIRSCHBAUM, C. & HELHAMMER, D. H. 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 313-333.
- KLIMEK, V., STOCKMEIER, C., OVERHOLSER, J., MELTZER, H. Y., KALKA, S., DILLEY, G. & ORDWAY, G. A. 1997. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *The Journal of Neuroscience*, 17, 8451.
- KOPELMAN, M., WILSON, B. & BADDELEY, A. 1989. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 724-744.
- KRAUSENECK, T., PADBERG, F., ROOZENDAAL, B., GRATHWOHL, M., WEIS, F., HAUER, D., KAUFMANN, I., SCHMOECKEL, M. & SCHELLING, G. 2010. A β -adrenergic antagonist reduces traumatic memories and PTSD symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery. *Psychological Medicine*, 40, 861-869.
- KRISHNAN, V., HAN, M. H., GRAHAM, D. L., BERTON, O., RENTHAL, W., RUSSO, S. J., LAPLANT, Q., GRAHAM, A., LUTTER, M. & LAGACE, D. C. 2007. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131, 391-404.
- KRISHNAN, V. & NESTLER, E. J. 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455, 894.
- KROES, M. C. W., STRANGE, B. A. & DOLAN, R. J. 2010. β -adrenergic blockade during memory retrieval in humans evokes a sustained reduction of declarative emotional memory enhancement. *The Journal of Neuroscience*, 30, 3959-3963.
- KRYSTAL, J. H., MCDUGGLE, C. J., WOODS, S. W., PRICE, L. H., HENINGER, G. R. & CHARNEY, D. S. 1992. Dose-response relationship for oral idazoxan effects in

- healthy human subjects: comparison with oral yohimbine. *Psychopharmacology*, 108, 313-319.
- KUHLMANN, S., PIEL, M. & WOLF, O. T. 2005. Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *The Journal of Neuroscience*, 25, 2977.
- KUKOLJA, J., SCHL%PFER, T. E., KEYSERS, C., KLINGM,LLER, D., MAIER, W., FINK, G. R. & HURLEMANN, R. 2008. Modeling a negative response bias in the human amygdala by noradrenergicñglucocorticoid interactions. *The Journal of Neuroscience*, 28, 12868.
- KUMER, S. C. & VRANA, K. E. 1996. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *Journal of neurochemistry*, 67, 443-462.
- KUNDERMANN, B. 2005. *Schlafentzug und dessen Wirkung auf explizite und implizite Gedächtnisfunktionen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Personen*.
- KUYKEN, W. & DALGLEISH, T. 2011. Overgeneral autobiographical memory in adolescents at risk for depression. *Memory*, 19, 241-250.
- LAMPRECHT, R. & LEDOUX, J. 2004. Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 45-54.
- LE CORRE, P., DOLLO, G., CHEVANNE, F. & LE VERGE, R. 1999. Biopharmaceutics and metabolism of yohimbine in humans. *European journal of pharmaceutical sciences*, 9, 79-84.
- LE VERGE, R., LE CORRE, P., CHEVANNE, F., DE MAINDREVILLE, M. D., ROYER, D. & LEVY, J. 1992. Determination of yohimbine and its two hydroxylated metabolites in humans by high-performance liquid chromatography and mass spectral analysis. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 574, 283-292.
- LEDOUX, J. E. 1996. *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*, New York, Simon & Schuster.
- LEE, S. J. R., ESCOBEDO-LOZOYA, Y., SZATMARI, E. M. & YASUDA, R. 2009. Activation of CaMKII in single dendritic spines during long-term potentiation. *Nature*, 458, 299.
- LEVKOVITZ, Y., CAFTORI, R., AVITAL, A. & RICHTER-LEVIN, G. 2002. The SSRIs drug Fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug Desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Research Bulletin*, 58, 345-350.
- LIANG, K., BENNETT, C. & MCGAUGH, J. L. 1985. Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behavioural brain research*, 15, 93-100.
- LIANG, K., JULER, R. G. & MCGAUGH, J. L. 1986. Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain research*, 368, 125-133.
- LIANG, K. & MCGAUGH, J. L. 1983. Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural brain research*, 9, 49-58.
- LIANG, K. C., MCGAUGH, J. L. & YAO, H. Y. 1990. Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain research*, 508, 225-233.
- LISANBY, S. H., MADDOX, J. H., PRUDIC, J., DEVANAND, D. & SACKEIM, H. A. 2000. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry*, 57, 581.
- LUPIEN, S. J. & MCEWEN, B. S. 1997. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24, 1-27.

- LUPIEN, S. J., MCEWEN, B. S., GUNNAR, M. R. & HEIM, C. 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10, 434-445.
- MACQUEEN, G., GALWAY, T., HAY, J., YOUNG, L. & JOFFE, R. 2002. Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine*, 32, 251-258.
- MALINOW, R. & MALENKA, R. C. 2002. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 103.
- MANNS, J. R., HOPKINS, R. O., REED, J. M., KITCHENER, E. G. & SQUIRE, L. R. 2003. Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37, 171-180.
- MARAZZITI, D., CONSOLI, G., PICCHETTI, M., CARLINI, M. & FARAVELLI, L. 2010. Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, 626, 83-86.
- MAREN, S. 2005. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron*, 47, 783-786.
- MARKOWITSCH, H.-J. 2009. *Dem Gedächtnis auf der Spur. Vom Erinnern und Vergessen.*, Darmstadt, WBG-Verlag.
- MARKOWITSCH, H. J. & PRITZEL, M. 1985. The neuropathology of amnesia. *Progress in neurobiology*, 25, 189-287.
- MCDUGALL, W. (ed.) 1923. *Outline of psychology*, New York Charles Scribner's sons.
- MCGAUGH, J. L. 2000. Memory--a century of consolidation. *Science*, 287, 248.
- MCGAUGH, J. L. 2004. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 1-28.
- MCGAUGH, J. L., INTROINI-COLLISON, I. B., NAGAHARA, A. H., CAHILL, L., BRIONI, J. D. & CASTELLANO, C. 1991. Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14, 425-431.
- MCGAUGH, J. L. & ROOZENDAAL, B. 2002. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current opinion in neurobiology*, 12, 205-210.
- MCGAUGH, J. L. & ROOZENDAAL, B. 2009. Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology*, 202, 3-14.
- MEANA, J., BARTUREN, F. & GARCIA-SEVILLA, J. A. 1992. [alpha] 2-Adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biological Psychiatry*, 31, 471-490.
- MEANA, J. & GARCIA-SEVILLA, J. 1987. Increased alpha 2-adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neural Transm*, 70, 377-381.
- MILNER, B., SQUIRE, L. R. & KANDEL, E. R. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
- MISHKIN, M. & APPENZELLER, T. 1987. The anatomy of memory. *Scientific American*.
- MOORE, R. Y. 1982. Catecholamine neuron systems in brain. *Annals of Neurology*, 12, 321-327.
- MOSCOVITCH, M. 1992. Memory and working-with-memory: A component process model based on modules and central systems. *Journal of cognitive neuroscience*, 4, 257-267.
- MOSCOVITCH, M., NADEL, L., WINOCUR, G., GILBOA, A. & ROSENBAUM, R. S. 2006. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current opinion in neurobiology*, 16, 179-190.
- MUELLER, D., PORTER, J. T. & QUIRK, G. J. 2008. Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction. *The Journal of Neuroscience*, 28, 369-375.

- MÜLLER, G. E. & PILZECKER, A. 1900. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband*, 1, 1-300.
- MURCHISON, C. F., ZHANG, X. Y., ZHANG, W. P., OUYANG, M., LEE, A. & THOMAS, S. A. 2004. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell*, 117, 131-143.
- NADEL, L. & MOSCOVITCH, M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, 7, 217-227.
- NADER, K. & EINARSSON, E. Ö. 2010. Memory reconsolidation: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 27-41.
- NANDRINO, J. L., DODIN, V., MARTIN, P. & HENNIAUX, M. 2004. Emotional information processing in first and recurrent major depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 475-484.
- NATER, U. & ROHLEDER, N. 2009. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 486-496.
- NATER, U. M., ROHLEDER, N., SCHLOTZ, W., EHLERT, U. & KIRSCHBAUM, C. 2007. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 392-401.
- NIERENBERG, A., HUSAIN, M., TRIVEDI, M., FAVA, M., WARDEN, D., WISNIEWSKI, S., MIYAHARA, S. & RUSH, A. 2010. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR* D report. *Psychological Medicine*, 40, 41-50.
- O'CARROLL, R. E., DRYSDALE, E., CAHILL, L., SHAJAHAN, P. & EBMEIER, K. 1999. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychological Medicine*, 29, 1083-1088.
- ODDO, S. 2009. *Zeitabhängige Modulation neuronaler Korrelate beim Abruf episodisch-autobiographischer Erinnerungen: Ergebnisse aus zwei fMRT-Studien mit Adoleszenten und jungen Erwachsenen*. Universitätsbibliothek Bielefeld.
- ONUR, O. A., WALTER, H., SCHLAEPFER, T. E., REHME, A. K., SCHMIDT, C., KEYSERS, C., MAIER, W. & HURLEMANN, R. 2009. Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4, 119.
- ORDWAY, G. A., SCHENK, J., STOCKMEIER, C. A., MAY, W. & KLIMEK, V. 2003. Elevated agonist binding to [alpha] 2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, 53, 315-323.
- OWEN, J., NAKATSU, S., FENEMORE, J., CONDRA, M., SURRIDGE, D. H. C. & MORALES, A. 1987. The pharmacokinetics of yohimbine in man. *European journal of clinical pharmacology*, 32, 577-582.
- PACAK, K. & PALKOVITS, M. 2001. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocrine reviews*, 22, 502.
- PACKARD, M. G. & CAHILL, L. 2001. Affective modulation of multiple memory systems. *Current opinion in neurobiology*, 11, 752-756.
- PEETERS, F., WESSEL, I., MERCKELBACH, H. & BOON-VERMEEREN, M. 2002. Autobiographical memory specificity and the course of major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 43, 344-350.
- PERLOFF, D., GRIM, C., FLACK, J., FROHLICH, E. D., HILL, M., MCDONALD, M. & MORGENSTERN, B. Z. 1993. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*, 88, 2460-70.
- PESKIND, E. R., WINGERSON, D., MURRAY, S., PASCUALY, M., DOBIE, D. J., LE CORRE, P., LE VERGE, R., VEITH, R. C. & RASKIND, M. A. 1995. Effects of Alzheimer's disease and normal aging on cerebrospinal fluid norepinephrine responses to yohimbine and clonidine. *Archives of General Psychiatry*, 52, 774.

- PETRIE, E. C., PESKIND, E. R., DOBIE, D. J., VEITH, R. C. & RASKIND, M. A. 2000. Increased plasma norepinephrine response to yohimbine in elderly men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55, M155.
- PHELPS, E. A. 2004. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, 14, 198-202.
- PHILIPPSEN, C. 2007. *Charakterisierung zentralnervöser Einflüsse von alpha2-adrenergen Agonisten und Antagonisten*. Universität Trier.
- PHILLIPS, M., SZABADI, E. & BRADSHAW, C. 2000. Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers. *Psychopharmacology*, 150, 85.
- PITTENGER, C. & DUMAN, R. S. 2007. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 88-109.
- PRICE, L. H., CHARNEY, D. S., RUBIN, A. L. & HENINGER, G. R. 1986. {alpha} 2-Adrenergic Receptor Function in Depression: The Cortisol Response to Yohimbine. *Archives of General Psychiatry*, 43, 849.
- PRUESSNER, J., WOLF, O., HELLHAMMER, D., BUSKE-KIRSCHBAUM, A., VON AUER, K., JOBST, S., KASPERS, F. & KIRSCHBAUM, C. 1997. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61, 2539-2549.
- PURCELL, R., MARUFF, P., KYRIOS, M. & PANTELIS, C. 1997. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27, 1277-1285.
- RAMOS, B. P. & ARNSTEN, A. F. T. 2007. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, 113, 523-536.
- RATCLIFF, R. 1978. A theory of memory retrieval. *Psychological review*, 85, 59.
- REISCHIES, F. M. & NEU, P. 2000. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression—a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 186-193.
- RENSING, L., KOCH, M., RIPPE, B. & RIPPE, V. 2006. *Mensch im Stress. Psyche, Körper, Moleküle*. München, Spektrum-Verlag.
- RESSLER, K. J. & NEMEROFF, C. B. 2000. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12, 2-19.
- RIBA, J., RODRÍGUEZ-FORNELLS, A., MORTE, A., MONTÉ, T. F. & BARBANOJ, M. J. 2005. Noradrenergic stimulation enhances human action monitoring. *The Journal of Neuroscience*, 25, 4370.
- RICHARDSON, M. P., STRANGE, B. A. & DOLAN, R. J. 2004. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature neuroscience*, 7, 278-285.
- RODRIGUES, S. M., SCHAFE, G. E. & LEDOUX, J. E. 2004. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44, 75-91.
- ROHLEDER, N. & NATER, U. M. 2009. Determinants of salivary [alpha]-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 469-485.
- ROOZENDAAL, B. 2002. Stress and Memory: Opposing Effects of Glucocorticoids on Memory Consolidation and Memory Retrieval* 1,* 2. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 578-595.
- ROOZENDAAL, B., CASTELLO, N. A., VEDANA, G., BARSEGYAN, A. & MCGAUGH, J. L. 2008. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90, 576-579.

- ROOZENDAAL, B., GRIFFITH, Q. K., BURANDAY, J., DE QUERVAIN, D. J. F. & MCGAUGH, J. L. 2003. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 1328.
- ROOZENDAAL, B., HAHN, E. L., NATHAN, S. V., DE QUERVAIN, D. J. F. & MCGAUGH, J. L. 2004a. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 24, 8161.
- ROOZENDAAL, B., HAHN, E. L., NATHAN, S. V., DOMINIQUE, J. F. & MCGAUGH, J. L. 2004b. Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 24, 8161-8169.
- ROOZENDAAL, B., MCEWEN, B. S. & CHATTARJI, S. 2009. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 423-433.
- ROOZENDAAL, B. & MCGAUGH, J. L. 2011. Memory modulation. *Behavioral Neuroscience*, 125, 797.
- ROOZENDAAL, B., OKUDA, S., DE QUERVAIN, D. J. F. & MCGAUGH, J. 2006. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, 138, 901-910.
- ROOZENDAAL, B., QUIRARTE, G. L. & MCGAUGH, J. L. 2002. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala adrenoceptor β cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 15, 553-560.
- ROTH, G. & DICKE, U. (eds.) 2006. *Funktionelle Neuranatomie des Limbischen Systems*: Springer.
- ROY, A., JIMERSON, D. C. & PICKAR, D. 1986. Plasma MHPG in depressive disorders and relationship to the dexamethasone suppression test. *American Journal of Psychiatry*, 143, 846.
- ROY, A., PICKAR, D., DE JONG, J., KAROUM, F. & LINNOILA, M. 1988. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Archives of General Psychiatry*, 45, 849.
- RÜEGG, J. C. 2011. *Gehirn, Psyche und Körper. Neurobiologie von Psychosomatik und Psychotherapie.*, Stuttgart, Schattauer-Verlag.
- RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., STEWART, J. W., NIERENBERG, A. A., FAVA, M., KURIAN, B. T., WARDEN, D., MORRIS, D. W., LUTHER, J. F. & HUSAIN, M. M. 2011. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*, appi. ajp. 2011.10111645 v1.
- RUTHERFORD, B. J. 2009. *Autobiographical Memory Specificity, Negative Mood State, and Executive Control: Implications for Clinical Depression*. Marshall University Huntington.
- SAPOLSKY, R. M. 1999. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Experimental Gerontology*, 34, 721-732.
- SAPOLSKY, R. M. 2000. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48, 755-765.
- SAPOLSKY, R. M. 2001. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 12320.
- SARA, S. J. 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 211-223.
- SARA, S. J. & DEVAUGES, V. 1988. Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain research*, 438, 299-303.

- SARA, S. J. & DEVAUGES, V. 1989. Idazoxan, an [alpha]-2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behavioral and neural biology*, 51, 401-411.
- SARA, S. J., ROULLET, P. & PRZYBYSLAWSKI, J. 1999. Consolidation of Memory for Odor-Reward Association: -Adrenergic Receptor Involvement in the Late Phase. *Learning & Memory*, 6, 88.
- SAS, H., WITTCHEN, H. U., ZAUDIG, M. & ASSOCIATION, A. P. 1996. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-IV: übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- SCHAFE, G. E., NADER, K., BLAIR, H. T. & LEDOUX, J. E. 2001. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends in neurosciences*, 24, 540-546.
- SCHATZBERG, A. & SCHILDKRAUT, J. 1995. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, 911-920.
- SCHILDKRAUT, J. J. 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509.
- SCHLOSSER, N., WOLF, O. T., FERNANDO, S. C., RIEDESEL, K., OTTE, C., MUHTZ, C., BEBLO, T., DRIESSEN, M., LOWE, B. & WINGENFELD, K. 2010. Effects of acute cortisol administration on autobiographical memory in patients with major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 316-20.
- SCHMIDT, C. 2010. *Die beta-adrenerge Modulation der Amygdala-Aktivität durch Propranolol während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke eine pharmakologische fMRT-Studie*. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- SCHMIDT, H. D., SHELTON, R. C. & DUMAN, R. S. 2011. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*.
- SCHWABE, L., WOLF, O. T. & OITZL, M. S. 2011. Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34, 584-591.
- SCOVILLE, W. B. & MILNER, B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20, 11.
- SCOVILLE, W. B. & MILNER, B. 2000. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 103.
- SEGAL, S. K. & CAHILL, L. 2009. Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1263-1271.
- SEVY, S., PAPADIMITRIOU, G. N., SURMONT, D. W., GOLDMAN, S. & MENDIEWICZ, J. 1989. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 25, 141-152.
- SHAH, P. J., EBMEIER, K. P., GLABUS, M. F. & GOODWIN, G. M. 1998. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry*, 172, 527-532.
- SHELINE, Y. I., GADO, M. H. & KRAEMER, H. C. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1516-1518.
- SHIRAYAMA, Y., CHEN, A. C. H., NAKAGAWA, S., RUSSELL, D. S. & DUMAN, R. S. 2002. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience*, 22, 3251.
- SILVA, A. J., KOGAN, J. H., FRANKLAND, P. W. & KIDA, S. 1998. CREB and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 127-148.
- SIMSON, P. G., WEISS, J. M., HOFFMAN, L. J. & AMBROSE, M. J. 1986. Reversal of behavioral depression by infusion of an alpha-2 adrenergic agonist into the locus coeruleus. *Neuropharmacology*, 25, 385-389.
- SINZ, R. 1979. *Neurobiologie und Gedächtnis*, VEB Verlag Volk und Gesundheit.

- SMITH, A. P. R., STEPHAN, K. E., RUGG, M. D. & DOLAN, R. J. 2006. Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron*, 49, 631-638.
- SOETER, M. & KINDT, M. 2011. Noradrenergic enhancement of associative fear memory in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 263-271.
- SOMMER, M., BRAUMANN, M., ALTHOFF, T., BACKHAUS, J., KORDON, A., JUNGHANNS, K., EHRENTAL, D., BARTMANN, U., HOHAGEN, F. & BROOCKS, A. 2011. Psychological and Neuroendocrine Responses to Social Stress and to the Administration of the alpha-2-Receptor Antagonist, Yohimbine, in Highly Trained Endurance Athletes in Comparison to Untrained Healthy Controls. *Pharmacopsychiatry*, 44, 129.
- SOSSIN, W., LACAILLE, J.-C., CASTELLUCCI, V. & BELLEVILLE, S. (eds.) 2008. *Essence of Memory*, Oxford, UK: Elsevier.
- SOUTHWICK, S. M., DAVIS, L. L., AIKINS, D. E., RASMUSSEN, A., BARRON, J. & MORGAN, C. (eds.) 2007. *Neurobiological alterations associated with PTSD*, New York: Guilford Press.
- SOUTHWICK, S. M., DAVIS, M., HORNER, B., CAHILL, L., MORGAN, C. A., GOLD, P. E., BREMNER, J. D. & CHARNEY, D. C. 2002a. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1420-1422.
- SOUTHWICK, S. M., DAVIS, M., HORNER, B., CAHILL, L., MORGAN III, C. A., GOLD, P. E., BREMNER, J. D. & CHARNEY, D. C. 2002b. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1420.
- SPEIRS, R., HERRING, J., COOPER, W., HARDY, C. & HIND, C. 1974. The influence of sympathetic activity and isoprenaline on the secretion of amylase from the human parotid gland. *Archives of Oral Biology*, 19, 747-752.
- SQUIRE, L. & WIXTED, J. 2010. The cognitive neuroscience of human memory since HM. *Annual Review of Neuroscience*.
- SQUIRE, L. R. 1975. A stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia*, 13, 51-58.
- SQUIRE, L. R. 1986. Memory Functions as Affected by Electroconvulsive Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 462, 307-314.
- SQUIRE, L. R. 1987. *Memory and brain*, Oxford University Press, USA.
- SQUIRE, L. R. 2004. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- SQUIRE, L. R. & ALVAREZ, P. 1995. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in neurobiology*, 5, 169-177.
- SQUIRE, L. R. & KANDEL, E. R. 2009. *Gedaechtnis: Die Natur des Erinnerns*, Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- SQUIRE, L. R., STARK, C. E. L. & CLARK, R. E. 2004. The medial temporal lobe*. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 279-306.
- SQUIRE, L. R. & WIXTED, J. T. 2011. The cognitive neuroscience of human memory since HM. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 259-288.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA, S. M. 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 93, 13515-13522.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA-MORGAN, S. 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380.
- STARK, R., SCHIENLE, A., WALTER, B., KIRSCH, P., SAMMER, G., OTT, U., BLECKER, C. & VAITL, D. 2003. Hemodynamic responses to fear and disgust-

- inducing pictures: an fMRI study. *International journal of psychophysiology*, 50, 225-234.
- STEYER, R., SCHWENKMEZGER, P., NOTZ, P. & EID, M. 1994. Testtheoretische Analysen des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF). *Diagnostica*, 40, 320-328.
- STEYER, R., SCHWENKMEZGER, P., NOTZ, P. & EID, M. 1997. *Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung [The multidimensional affect rating scale (MDBF). Manual]*, Göttingen, Germany, Hogrefe.
- STRAHLER, J., BERNDT, C., KIRSCHBAUM, C. & ROHLEDER, N. 2010a. Aging diurnal rhythms and chronic stress: Distinct alteration of diurnal rhythmicity of salivary α -amylase and cortisol. *Biological psychology*, 84, 248-256.
- STRAHLER, J., MUELLER, A., ROSENLOECHER, F., KIRSCHBAUM, C. & ROHLEDER, N. 2010b. Salivary amylase stress reactivity across different age groups. *Psychophysiology*, 47, 587-595.
- STRANGE, B. & DOLAN, R. 2004. β -Adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 11454.
- SUMNER, J. A., GRIFFITH, J. W. & MINEKA, S. 2010. Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression: A meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 48, 614-625.
- SWEENEY, J. A., KMIEC, J. A. & KUPFER, D. J. 2000. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48, 674-684.
- SZAPIRO, G., GALANTE, J. M., BARROS, D. M., LEVI DE STEIN, M., VIANNA, M. R. M., IZQUIERDO, L. A., IZQUIERDO, I. & MEDINA, J. H. 2002. Molecular mechanisms of memory retrieval. *Neurochemical research*, 27, 1491-1498.
- TAM, S. W., WORCEL, M. & WYLLIE, M. 2001. Yohimbine: a clinical review. *Pharmacology & Therapeutics*, 91, 215-243.
- TATA, D. A. & ANDERSON, B. J. 2010. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiology & behavior*, 99, 186-193.
- TEASDALE, J. D. & RUSSELL, M. L. 1983. Differential effects of induced mood on the recall of positive, negative and neutral words. *British journal of clinical psychology*, 22, 163-171.
- TERFEHR, K., WOLF, O. T., SCHLOSSER, N., FERNANDO, S. C., OTTE, C., MUHTZ, C., BEBLO, T., DRIESSEN, M., SPITZER, C. & LÖWE, B. 2010. Hydrocortisone impairs working memory in healthy humans, but not in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 1-9.
- TERFEHR, K., WOLF, O. T., SCHLOSSER, N., FERNANDO, S. C., OTTE, C., MUHTZ, C., BEBLO, T., DRIESSEN, M., SPITZER, C., LOWE, B. & WINGENFELD, K. 2011. Effects of acute hydrocortisone administration on declarative memory in patients with major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind crossover study. *J Clin Psychiatry*.
- THOMAS, G. M. & HUGANIR, R. L. 2004. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 173-183.
- THURSTONE, L. L. 1938. *Primary mental abilities*, Chicago, University of Chicago Press.
- TULLY, T., BOURTCHOULADZE, R., SCOTT, R. & TALLMAN, J. 2003. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 267-277.
- TULVING, E. 1972. Episodic and semantic memory. In: TULVING, E. & DONALDSON, W. (eds.) *Organization of Memory*. New York: Academic Press.

- TULVING, E. 1993. What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science*, 2, 67-70.
- TULVING, E. 1995. Organization of memory: Quo vadis. *The cognitive neurosciences*, 839-847.
- TULVING, E. 2001. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356, 1505-1515.
- TULVING, E. 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, 53, 1-25.
- TULVING, E. & MARKOWITSCH, H. J. 1998. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.
- TURETSKY, B. I. & FEIN, G. 2002. α 2-Noradrenergic effects on ERP and behavioral indices of auditory information processing. *Psychophysiology*, 39, 147-157.
- URNER, M., VAN WINGEN, G., FRANKE, B., RIJPKEMA, M., FERNÁNDEZ, G. & TENDOLKAR, I. 2011. Genetic variation of the α 2b-adrenoceptor affects neural correlates of successful emotional memory formation. *Human Brain Mapping*.
- USTUN, T., AYUSO-MATEOS, J., CHATTERJI, S., MATHERS, C. & MURRAY, C. 2004. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 386.
- VAN OERS, H. J. J., RONALD DE KLOET, E. & LEVINE, S. 1997. Persistent, but paradoxical, effects on HPA regulation of infants maternally deprived at different ages. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 1, 249-261.
- VAN STEGEREN, A. H. 2008. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta psychologica*, 127, 532-541.
- VAN STEGEREN, A. H., GOEKOOP, R., EVERAERD, W., SCHELTENS, P., BARKHOF, F., KUIJER, J. & ROMBOUTS, S. A. R. B. 2005. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*, 24, 898-909.
- VAN STEGEREN, A. H., ROOZENDAAL, B., KINDT, M., WOLF, O. T. & JOËLS, M. 2010. Interacting noradrenergic and corticosteroid systems shift human brain activation patterns during encoding. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93, 56-65.
- VAN STEGEREN, A. H., WOLF, O. T., EVERAERD, W. & ROMBOUTS, S. A. R. B. 2007. Interaction of endogenous cortisol and noradrenaline in the human amygdala. *Progress in Brain Research*, 167, 263-268.
- VASA, R. A., PINE, D. S., MASTEN, C. L., VYTHILINGAM, M., COLLIN, C., CHARNEY, D. S., NEUMEISTER, A., MOGG, K., BRADLEY, B. P. & BRUCK, M. 2009. Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology*, 204, 445-455.
- VEIEL, H. O. F. 1997. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 587-603.
- WAGNER, U. & BORN, J. 2010. Psychoendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In: LAUTENBACHER, S. & GAUGGEL, S. (eds.) *Neuropsychologie psychischer Störungen*. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
- WANG, Y., LIU, J., GUI, Z., ALI, U., FAN, L., HOU, C., WANG, T., CHEN, L. & LI, Q. 2011. α 2-Adrenoceptor regulates the spontaneous and the GABA/GLUTAMATE modulated firing activity of the rat medial prefrontal cortex pyramidal neurons. *Neuroscience*.

- WATKINS, P. C. 2002. Implicit memory bias in depression. *Cognition & Emotion*, 16, 381-402.
- WATTS, F. N. & SHARROCK, R. 1987. Cued recall in depression. *British journal of clinical psychology*, 26, 149-150.
- WEISS, J. M., GOODMAN, P. A., LOSITO, B. G., CORRIGAN, S., CHARRY, J. M. & BAILEY, W. H. 1981. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: Relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Research Reviews*, 3, 167-205.
- WEISS, J. M., SIMSON, P. G., HOFFMAN, L. J., AMBROSE, M. J., COOPER, S. & WEBSTER, A. 1986. Infusion of adrenergic receptor agonists and antagonists into the locus coeruleus and ventricular system of the brain: Effects on swim-motivated and spontaneous motor activity. *Neuropharmacology*, 25, 367-384.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION, D. H., MOMBOUR, W. & SCHMIDT, M. 2005. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Huber, Bern.
- WHO 2008. *The Global Burden of Disease 2004*, World Health Organization.
- WILLIAMS, J. M. & BROADBENT, K. 1986. Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 144.
- WILLIAMS, J. M. G., BARNHOFER, T., CRANE, C., HERMAN, D., RAES, F., WATKINS, E. & DALGLEISH, T. 2007. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin*, 133, 122.
- WINGENFELD, K., DRIESSEN, M., TERFEHR, K., SCHLOSSER, N., FERNANDO, S. C., OTTE, C., BEBLO, T., SPITZER, C., LÖWE, B. & WOLF, O. T. 2011. Cortisol has enhancing, rather than impairing effects on memory retrieval in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*.
- WINGENFELD, K. & WOLF, O. T. 2010. HPA Axis Alterations in Mental Disorders: Impact on Memory and its Relevance for Therapeutic Interventions. *CNS Neurosci Ther*.
- WITTCHEN, H. U. 1997. *SKID-I: Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV: Achse I: Psychische Störungen: Interviewheft und Beurteilungsheft*, Hogrefe Verlag für Psychologie.
- WITTCHEN, H. U., ZAUDIG, M. & FYDRICH, T. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. SKID-I.*, Hogrefe. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- WITTMANN, B. 2006. *Belohnung, Neuheitsdetektion und Gedächtnisbildung: Interaktion von dopaminergem Mittelhirn und medialem Temporallappen beim Menschen*. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsbibliothek.
- WOLF, O. T. 2003. HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 287-299.
- WOLF, O. T. 2009. Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain research*, 1293, 142-154.
- WOLKOWITZ, O. M., REUS, V. I., CANICK, J., LEVIN, B. & LUPIEN, S. 1997. Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 823, 81-96.
- WOZNIAK, M., SCHRAMM, N. & LIMBIRD, L. 2000. *The Noradrenergic Receptor Subtypes.*, The American College of Neuropsychopharmacology.
- YOTSUI, T. 2001. Clonidine premedication prevents sympathetic hyperactivity but does not prevent hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of anaesthesia*, 15, 78-82.
- ZALD, D. H. & PARDO, J. V. 2002. The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage*, 16, 746-753.

- ZHU, M. Y., KLIMEK, V., DILLEY, G. E., HAYCOCK, J. W., STOCKMEIER, C., OVERHOLSER, J. C., MELTZER, H. Y. & ORDWAY, G. A. 1999. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biological Psychiatry*, 46, 1275-1286.
- ZUNG, W. 1986. Zung self-rating depression scale and depression status inventory. *Assessment of depression*, 221-231.
- ZUNG, W. W. K. 1967. Factors influencing the self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 16, 543.

Anhang

Messpunkt	MDD M (SD)	Kontrolle M (SD)	Zeit	Gruppe	Gruppe x Zeit
<i>Blutdruck systolisch</i>					
Test- beginn	120,42 (15,09)	118,53 (11,12)			
nach 75 min	116,25 (15,03)	119,01 (7,55)	$F_{2, 35} = 1,841$ $p = .174$	$F_{1, 36} < 0,001$ $p = .994$	$F_{2, 35} = 1,341$ $p = .275$
Test- ende	120,46 (18,49)	119,50 (8,71)			
<i>Blutdruck diastolisch</i>					
Test- beginn	75,24 (11,19)	79,85 (8,20)			
nach 75 min	76,75 (12,42)	79,85 (6,40)	$F_{2, 35} = 5,328$ $p = .010$	$F_{1, 36} = 1,074$ $p = .307$	$F_{2, 35} = 1,168$ $p = .323$
Test- ende	78,34 (12,94)	80,68 (7,17)			
<i>Herzrate</i>					
Test- beginn	77,19 (12,94)	72,49 (9,82)			
nach 75 min	71,17 (12,16)	66,92 (8,65)	$F_{2, 35} = 22,659$ $p < .001$	$F_{1, 36} = 1,555$ $p = .220$	$F_{2, 35} = 0,115$ $p = .892$
Test- ende	69,97 (10,65)	66,11 (8,09)			
<i>Alpha-Amylase</i>					
Test- beginn	72,23 (72,50)	68,32 (37,35)			
nach 75 min	69,08 (52,66)	63,69 (47,74)	$F_{2, 35} = 0,823$ $p = .448$	$F_{1, 36} = 0,018$ $p = .894$	$F_{2, 35} = 0,378$ $p = .688$
Test- ende	70,22 (51,69)	70,66 (48,96)			
<i>Kortisol</i>					
Test- beginn	8,05 (5,29)	11,53 (8,90)			
nach 75 min	6,60 (4,27)	5,95 (3,42)	$F_{2, 35} = 15,817$ $p < .001$	$F_{1, 36} = 0,036$ $p = .851$	$F_{2, 35} = 2,550$ $p = .093$
Test- ende	5,72 (3,87)	4,72 (2,50)			

Tabelle 11: Physiologische Kennwerte der Probanden in den beiden Gruppen in der Placebo-Bedingung (fett gedruckte Teststatistiken sind signifikant auf dem Niveau $\alpha = .05$)

Gruppenwerte			Haupteffekte		Interaktionseffekte			
Messpunkt	MDD M (SD)	Kontrolle M (SD)	Zeit	Bedingung	Gruppe	Bedingung x Gruppe	Gruppe x Zeit	Bedingung x Zeit
<i>Blutdruck systolisch</i>								
Testbeginn	122,93 (12,59)	119,88 (8,73)						
nach 75 min	135,21 (37,72)	125,78 (11,88)	F_{2, 35} = 4,287 <i>p</i> = .022	F_{1, 36} = 11,411 <i>p</i> = .002	F _{1, 36} = 0,568 <i>p</i> = .456	F _{1, 36} = 1,725 <i>p</i> = .197	F _{2, 35} = 0,017 <i>p</i> = .984	F_{2, 35} = 5,151 <i>p</i> = .011
Testende	128,89 (17,06)	124,53 (11,83)						
<i>Blutdruck diastolisch</i>								
Testbeginn	77,61 (10,77)	81,76 (5,72)						
nach 75 min	81,01 (9,53)	85,4 (7,99)	F_{2, 35} = 13,762 <i>p</i> < .001	F_{1, 36} = 13,153 <i>p</i> = .001	F _{1, 36} = 1,631 <i>p</i> = .210	F _{1, 36} = 0,053 <i>p</i> = .818	F _{2, 35} = 1,077 <i>p</i> = .352	F _{2, 35} = 2,886 <i>p</i> = .069
Testende	82,79 (11,84)	85,79 (7,98)						
<i>Herzrate</i>								
Testbeginn	74,70 (12,11)	74,43 (9,79)						
nach 75 min	70,7 (10,81)	68,93 (8,38)	F_{2, 35} = 30,845 <i>p</i> < .001	F _{1, 36} = 0,024 <i>p</i> = .879	F _{1, 36} = 0,785 <i>p</i> = .381	F _{1, 36} = 1,572 <i>p</i> = .218	F _{2, 35} = 0,192 <i>p</i> = .826	F _{2, 35} = 0,452 <i>p</i> = .640
Testende	68,74 (10,82)	67,53 (7,78)						
<i>Alpha-Amylase</i>								
Testbeginn	61,09 (42,41)	73,60 (48,16)						
nach 75 min	85,85 (71,30)	96,35 (82,66)	F _{2, 35} = 1,503 <i>p</i> = .238	F _{1, 36} = 1,886 <i>p</i> = .181	F _{1, 36} = 0,018 <i>p</i> = .894	F _{1, 36} = 0,872 <i>p</i> = .357	F _{2, 35} = 0,013 <i>p</i> = .987	F _{2, 35} = 1,830 <i>p</i> = .177
Testende	79,45 (57,70)	83,26 (50,00)						
<i>Kortisol</i>								
Testbeginn	10,1 (6,49)	9,16 (5,58)						
nach 75 min	8,09 (8,76)	6,78 (3,92)	F_{2, 35} = 4,767 <i>p</i> = .015	F _{1, 36} = 1,317 <i>p</i> = .259	F _{1, 36} = 0,157 <i>p</i> = .695	F _{1, 36} = 1,711 <i>p</i> = .200	F _{2, 35} = 1,275 <i>p</i> = .293	F _{2, 35} = 1,232 <i>p</i> = .305
Testende	8,93 (12,97)	5,83 (3,43)						

Tabelle 12: Physiologische Kennwerte der Probanden in den beiden Gruppen in der Yohimbin-Bedingung (fett gedruckte Teststatistiken sind signifikant auf dem Niveau $\alpha = .05$)



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut und Poliklinik für
Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Löwe
Direktor

Zentrum für Innere Medizin

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-3993
Telefax: (040) 42803-4975
psychosomatik@uke.de
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinstraße 52 20246 Hamburg
Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Ansprechpartner
Dr. K. Wingenfeld
k.wingenfeld@uke.de

Aufklärung zur Studie

Veränderungen des Locus-coeruleus-noradrenergen System und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Patienten mit Major Depression: Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie werden gebeten an einer Studie teilzunehmen, in welcher die Zusammenhänge zwischen Stress und Gedächtnisleistungen bei Depressionen und Angsterkrankungen untersucht werden. Ein Schwerpunkt der Studie besteht darin zu erforschen, inwieweit die Aktivität von Noradrenalin, einem wichtigen Stresshormon, die Gedächtnisleistung beeinflusst. Dies ist wichtig, da bei den genannten Erkrankungen Veränderungen in der Noradrenalin-Ausschüttung gefunden wurden. Unklarheit besteht jedoch bezüglich der Auswirkungen dieser Veränderungen im Alltag, z.B. wenn wir unter Stressbedingungen kognitive Leistungen erbringen müssen.

Wir bitten Sie daher an einer Untersuchung teilzunehmen, in der wir Ihnen ein Medikament geben, welches die Noradrenalinausschüttung stimuliert (Yohimbin). Zum Vergleich werden Sie an einem weiteren Termin ein Placebo erhalten, also eine Tablette, die keinerlei Wirkstoff erhält. Vor und nach der Gabe der Präparate, sowie am Tag danach wollen wir Ihr Gedächtnis testen, d.h. insgesamt planen wir für die Untersuchung **4 Termine** ein. Vor und nach den Testungen werden Sie jeweils von einem Arzt untersucht. Weiterhin wollen wir zu verschiedenen Zeitpunkten Ihren Blutdruck messen und Speichelproben sammeln. Im Speichel können wir verschiedene Stresshormone bestimmen. Die Speichelprobensammlung erfolgt ganz einfach in einem kleinen Behältnis, es sind keine Blutentnahmen notwendig.

Nach der, für diese Studie erforderlichen einmaligen Einnahme von 5 mg Yohimbin ist allenfalls mit geringen Nebenwirkungen zu rechnen. In der Regel kommt es zu einer Steigerung des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Weiterhin kann es zu gesteigerter Wahrnehmung des eigenen Herzschlags, Schlafstörungen, Nervosität, Schwindel, Schwitzen, Hautrötung, Kopfschmerzen kommen.

Gelegentlich wurden Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe beobachtet, selten hypotone Dysregulationen. Insgesamt ist bei einer einmaligen Gabe von 5 mg Yohimbin jedoch von allenfalls geringen Nebenwirkungen auszugehen.

Die folgende Tabelle soll Ihnen den Ablauf der Untersuchung noch einmal verdeutlichen:

Tag 1:	Tag 2:
<u>Ca. 15:00 Uhr:</u> Speichelprobe/Blutdruck Gedächtnistest	<u>Ca. 16:00 Uhr:</u> Gedächtnistest
<u>Ca. 15:15 Uhr:</u> Gabe von Yohimbin oder Placebo	
<u>Ca. 16:15 Uhr</u> Speichelprobe/Blutdruck Gedächtnistest Speichelprobe/Blutdruck	
<u>Ca. 17:45 Uhr</u> Ärztliche Abschlussuntersuchung	

Falls Sie sich entscheiden an unserer Studie teilzunehmen, benötigen wir eine schriftliche Einverständniserklärung, die mit Ihnen besprochenen Untersuchungen durchführen zu dürfen. Sie können jedoch auch nach der schriftlichen Einverständniserklärung jederzeit Ihre freiwillige Teilnahme ohne irgendwelche Nachteile abbrechen.

Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten unterliegen der Schweigepflicht und den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen. Sie werden in Papierform aufgezeichnet und auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (verschlüsselt) gespeichert. Die Nutzung der Daten erfolgt ebenfalls pseudonymisiert durch die Vergabe von Versuchspersonennummern. Bei Widerruf der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten gelöscht.

Hamburg, den ____ . ____ . _____

Unterschrift der Versuchsperson

Unterschrift des Versuchsleiter

Wortliste C (im Rahmen von Vorstudien neu entwickelt)

Ich werde Ihnen gleich fünfmal 21 Wörter vorlesen. Sie sollen sich die Wörter möglichst gut einprägen und nach jedem Vorlesen so viele Wörter wie möglich aus dem Gedächtnis wiedergeben. Nach jedem Durchgang sollen Sie alle Wörter wiedergeben, an die Sie sich erinnern können. Die Reihenfolge der Nennung kann frei gewählt werden. Mehrfachnennungen sind möglich. Versuchen Sie, sich jetzt also so viele Wörter wie möglich zu merken.

	<u>Durchgang 1</u>	<u>Durchgang 2</u>	<u>Durchgang 3</u>	<u>Durchgang 4</u>	<u>Durchgang 5</u>
Vertrauen					
Beleidigung					
Definition					
Folge					
Humor					
Verrat					
Gesundheit					
Kriterium					
Gift					
Feindseligkeit					
Eigenschaft					
Spaß					
Anlass					
Glück					
Panik					
Substanz					
Entführung					
Liebe					
Vertrag					
Angst					
Begeisterung					
SUMME					

Instruktion zum Autobiographischer Gedächtnistest (AMT), hier Parallelversion A

Instruktion:

„Bei der folgenden Aufgabe möchte ich Sie bitten, Ereignisse aus Ihrem Leben zu erinnern und wiederzugeben. Ich werde Ihnen hierzu verschiedene Hinweiswörter vorgeben. Ihre Aufgabe wird es sein, ein Ereignis aufzuschreiben, das Ihnen auf das Hinweiswort einfällt. Dabei kommt es nicht darauf an, ob dieses Ereignis bedeutsam oder alltäglich für Sie war. Wichtig dabei ist, dass es sich um ein spezifisches Ereignis, also eine bestimmte Situation aus Ihrem Leben handelt.

Versuchen Sie sich an möglichst viele Details zu erinnern, z.B.:

Ein bestimmter Ort,

eine bestimmte Zeit,

eine bestimmte Tätigkeit,

beteiligte Personen (ggf. alleine)

Bitte beachten Sie, dass das Ereignis **nicht länger als einen Tag gedauert haben soll**.

Beispiel: „Bitte erinnern Sie nun eine Situation, bei der Sie sich entspannt gefühlt haben.“

Beispiel für eine spezifische Antwort:

„Als ich letzten Freitag **alleine** nach der Arbeit zum Ausruhen in den Stadtpark ging und mich dort auf eine Bank setzte, um die Sonne zu genießen und ein Buch zu lesen.“

Beispiel für eine unspezifische Antwort:

„Als ich spazieren ging.“

Bitte leserlich schreiben!

Übung: Bitte erinnern Sie nun eine Situation, in der Sie besonders zufrieden waren.

Version A	Version B
interessiert	sicher
zornig	traurig
konzentriert	geduldig
glücklich	erfolgreich
verletzt	unbeholfen
beschäftigt	korrekt

Selbstentwickelter Ärztlicher Begleitbogen zur $\alpha 2$ - Studie

VP-Nummer: _ _

Testung:**Datum:**I. Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien

- ZNS- relevante somatische Erkrankungen
- Z. n. SHT
- kardiale Vorerkrankungen z.B. Herzrhythmusstörungen, Z. n. Herzinfarkt
- behandlungsbedürftiger Bluthochdruck
- Stoffwechselstörungen, z.B. Diabetes, Hypo- oder Hyperthyreose, M. Cushing
- psychotische Störungen
- Substanzmissbrauch
- Einnahme von Neuroleptika, Benzodiazepinen, trizyklische Antidepressiva (AD)
- Schwangerschaft

II. Medikation in den letzten 7 Tagen konstant:

- Antidepressiva J/N
 - SSRI J/N
Citalopram Fluoxetin Paroxetin Sertralin Escitalopram
 - SNRI J/N
Venlafaxin Duloxetin [Cymbalta]
 - TZA J/N
Amitriptylin Doxepin Opipramol Trimipramin
 - Atypische AD J/N
Mirtazapin Reboxetin Agomelatonin [Valdoxan]
 - Atypische Neuroleptika J/N
Olanzapin [Zyprexa] Quetiapin [Seroquel] Risperidon
- Herz- Kreislauf- Medikation J/N
- Sonstige (z.B. Vitamine, Calcium) J/N

III. Patient/in in körperlichem Wohlbefinden (keine Übelkeit, Unruhe, Kopfschmerz) IV. Patient/in in sitzender Position für 5 min in Ruhe nach Ankunft V. Speichelprobe: A B

Blutdruckmessung

Messung	Rechter Arm	Puls	Linker Arm	Puls
1.	/		/	
2.	/		/	

VI. Nach Lernen der WL durch Versuchsleiter Verabreichung von
[nach Randomisierungsschema]Yohimbin oder Placebo

VII. Nach 60 Minuten

Speichelprobe: A B



Blutdruckmessung

Messung	Rechter Arm	Puls	Linker Arm	Puls
1.	/		/	
2.	/		/	

VIII. Nach AMT und WST

Speichelprobe: A B



Blutdruckmessung

Messung	Rechter Arm	Puls	Linker Arm	Puls
1.	/		/	
2.	/		/	

IX. Abschlussuntersuchung

Patient/in beschreibt Nebenwirkungen J/N



Kopfschmerzen Schwindel Übelkeit
 Herzasen/stolpern Unruhe
 Sonstige

Auskultation Pulmo:

Vesikuläres Atemgeräusch keine Rasselgeräusche

Auskultation Cor:

Herzaktion rein und rhythmisch normofrequent
 keine Herzgeräusche

Bemerkungen:

Kürzel betreuender Arzt

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Danksagung

„In jede hohe Freude mischt sich eine Empfindung der Dankbarkeit.“

M. von Ebner-Eschenbach

Eine Dissertation entsteht nicht an einem Tag. Allen, die mich auf diesem subjektiv manchmal viel zu lang erscheinenden Weg begleitet haben, gilt mein herzlicher Dank.

Herrn Prof. Dr. Carsten Spitzer danke ich für die Übernahme des Erstgutachtens meiner Dissertation sowie die konstruktive Betreuung der Arbeit. Unter seiner Leitung und der von Frau PD Dr. Katja Wingefeld entstand eine Arbeitsgruppe an der Universitären Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Schön Klinik Hamburg-Eilbek, in deren Rahmen die Bearbeitung meiner Dissertation bestmöglich unterstützt und begleitet wurde.

In diesem Zusammenhang gebührt ebenfalls Prof. Dr. Bernd Löwe als Direktor des Instituts für die Ermöglichung der Promotion mein Dank.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Katja Wingefeld für die Anregung zu diesem spannenden Thema und ihre engagierte, hilfreiche und wertvolle wissenschaftliche Betreuung meines Dissertationsvorhabens. Sie hat mir nachhaltig Freude und Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt.

Dank aussprechen möchte ich allen Probanden, ohne deren Engagement die vorliegende Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Kollegen auf der Station 6D der Klinik Hamburg-Eilbek und den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe gilt mein Dank für das tolle und unterstützende Arbeitsklima, in dem ich mich immer sehr wohl gefühlt habe.

Besonderer Dank gilt all den Menschen, die mein Leben in verschiedenen Phasen in außergewöhnlicher Art und Weise begleitet und bereichert haben. So danke ich den Kollegen der Rettungswache Spremberg um Chefarzt Dr. Michael Lang, die meine Begeisterung für die Medizin geweckt und immer lebendig gehalten haben. Bei meinen großartigen Freunden möchte ich mich für deren Verständnis, aufmunternde Worte und Humor in dieser Zeit bedanken.

Größter Dank gebührt meiner Familie. Sie hat immer an mich geglaubt und mir diese Arbeit ermöglicht. So danke ich meinem Bruder Michael für seine Ruhe und Unterstützung, insbesondere in technischen Fragen. Meinen Eltern Helga und Klaus Kuffel sage ich danke

dafür, dass sie mich auf meinem gesamten Weg begleitet, gefördert, motiviert, aufgebaut und unterstützt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Gunnar, hab Dank für die Kraft und Liebe mit der Du mich stets, und insbesondere in der Entstehungszeit dieser Arbeit begleitet hast und für vieles mehr.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.