

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte der Mineralocorticoid-Rezeptor Stimulation und der NMDA-  
Rezeptor Stimulation auf soziale Kognition bei depressiven Patienten  
und gesunden Kontrollprobanden

Effects of mineralocorticoid receptor stimulation and NMDA receptor  
stimulation on social cognition in patients with major depression and  
healthy controls

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von Ikram Abu-Tir

aus Aachen

Datum der Promotion: 17. September 2021

## Vorwort

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse wurden veröffentlicht in:

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Salchow, P., Abu-Tir, I., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020b). Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational Psychiatry, 10*(1), 1-10.

und

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Abu-Tir, I., Deuter, C.E., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020a). Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 1-9.

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	VII
Abstrakt .....	IX
Abstract .....	X
1 Einleitung.....	11
1.1 Depression .....	12
1.1.1 Krankheitsbild der Major Depression .....	12
1.1.2 Prävalenz und Inzidenz depressiver Erkrankungen.....	13
1.2 Empathie.....	14
1.2.1 Definition Empathie .....	14
1.2.2 Kognitive und emotionale Empathie .....	15
1.2.3 Empathie bei Depressionen .....	17
1.3 Stress und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) .....	18
1.3.1 Aufbau und Funktion der HHN-Achse.....	18
1.3.2 Glucocorticoid-bindende Rezeptoren .....	21
1.3.3 Wirkungen von Fludrocortison.....	24
1.3.4 Stress und Depression .....	25
1.3.5 Stress und Empathie .....	26
1.4 Glutamat-System .....	28
1.4.1 N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor .....	29
1.4.2 Wirkungen von D-Cycloserin.....	30
1.5 Fragestellung .....	32
2 Methoden .....	34
2.1 Studiendesign .....	34
2.2 Studienpopulation.....	34
2.3 Studienablauf.....	36
2.4 Erfassung der Studiendaten .....	38
2.4.1 Physiologische Stressreaktion .....	38
2.4.2 Computerparadigma .....	40
2.4.3 Fragebögen .....	41
2.5 Statistische Analyse.....	42
3 Ergebnisse.....	44
3.1 Stichprobencharakteristik .....	44

3.2	Ergebnisse der physiologischen Stressreaktion.....	45
3.2.1	Systolischer Blutdruck .....	45
3.2.2	Diastolischer Blutdruck .....	47
3.2.3	Puls .....	48
3.2.4	Cortisol .....	50
3.3	Ergebnisse der Empathiefähigkeit: MET .....	52
3.3.1	Kognitive Empathie.....	52
3.3.2	Emotionale Empathie .....	53
4	Diskussion.....	56
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	56
4.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in die Literatur.....	57
4.2.1	Diskussion der Hypothese 1 .....	57
4.2.2	Diskussion der Hypothese 2 .....	61
4.2.3	Diskussion der Hypothese 3 .....	63
4.3	Stärken und Limitationen .....	64
4.4	Ausblick.....	67
5	Literaturverzeichnis .....	69
6	Eidesstattliche Versicherung .....	79
7	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	81
8	Lebenslauf.....	83
9	Publikationsliste.....	85
10	Danksagung .....	86
11	Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

<i>11β</i> -HSD2	11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase 2
ACTH	Adrenocorticotropin
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
AP-1	Activator-Protein 1
AST	Alanin-Aminotransferase
AVP	Arginin-Vasopressin
BDI	Beck-Depressions Inventar
BPD	Borderline-Persönlichkeitsstörung
CBG	Transcortin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DBD	DNA-Bindungsdomäne
DCS	D-Cycloserin
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
EKG	Elektrokardiographie
FLU	Fludrocortison
GR	Glucocorticoid-Rezeptor
HAMD	Hamilton Depression Skala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HSP	Hitzeschockprotein
HTR-FRET	homogenous time-resolved fluorescence resonance energy transfer
LBD	Ligandenbindungsdomäne
MASC	Movie for the Assessment of Social Cognition
MDD	Major Depression
MET	Multifaceted Empathy Test
MR	Mineralocorticoid-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
MZP	Messzeitpunkt
NF-κB	nuclear factor kappa B
NMDA-R	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

NTD	N-Terminale Regulator-domäne
PFC	Präfrontale Cortex
PVN	Nucleus paraventricularis
SKID	Strukturiert Klinisches Interview für DSM-V
TF	Transkriptionsfaktor
ToM	Theory of Mind
TSST	Trier Social Stress Test
ULN	lower limit of normal
VAMS	Visual Analogue Scale
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WMH	World Mental Health
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach Huo et al. (2017). .....	20
Abbildung 2: Schematische Übersicht über den Studienverlauf.....	38
Abbildung 3: Darstellung der Empathie im Multifaceted Test. ....	40
Abbildung 4: Systolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Gruppen unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	46
Abbildung 5: Systolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung unabhängig von der Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	46
Abbildung 6: Diastolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Gruppen unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	47
Abbildung 7: Diastolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung unabhängig von der Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	48
Abbildung 8: Puls innerhalb der jeweiligen Gruppe unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten. ....	49
Abbildung 9: Puls innerhalb der jeweiligen Gruppe in der FLU-Bedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	49
Abbildung 10: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten. ....	50
Abbildung 11: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung in der Gruppe der depressiven Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten. ....	51
Abbildung 12: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	51
Abbildung 13: Kognitive Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer Fludrocortison-Gabe (MR Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. ....	52
Abbildung 14: Kognitive Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer D-Cycloserin-Gabe (NMDA-R Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. ....	53
Abbildung 15: Emotionale Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer Fludrocortison-Gabe (MR Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. ....	54
Abbildung 16: Emotionale Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer D-Cycloserin-Gabe (NMDA-R Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. ....	55
Abbildung 17: Positive und negative Emotionen innerhalb der emotionalen Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. ....	55

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung der Major Depression nach DSM-V .....	12
Tabelle 2: Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme .....	35
Tabelle 3: Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme .....	36
Tabelle 4: Stichprobencharakteristik.....	44



## Abstrakt

**Hintergrund** Die Major Depression (MDD) geht häufig mit Beeinträchtigungen in kognitiven Fähigkeiten und sozialer Kognition einher. Zu den zentralen Gehirnarealen, die an diesen Prozessen beteiligt sind, zählen der Hippocampus und der präfrontale Cortex. Beides sind Gehirnareale mit einer hohen Dichte an Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR). Der MR verbessert zum einen nachweislich Gedächtnis und exekutive Funktionen bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden und zum anderen führt eine MR Stimulation zu einer Glutamatausschüttung mit erhöhter NMDA-rezeptorvermittelter Signalübertragung. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine MR Stimulation zu einer Verbesserung der sozialen Kognition (Empathie) führen kann und ob eine zusätzliche NMDA-R Stimulation zusätzlich diesen Effekt verstärken kann.

**Methode** In dieser monozentrischen, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erhielten 116 unmedizierte depressive Patienten mit einer MDD, sowie 116 in Alter, Geschlecht und Bildungsniveau parallelisierte gesunde Kontrollprobanden einmalig eine der folgenden vier Behandlungsbedingungen: MR Stimulation (0,4 mg Fludrocortison + Placebo), NMDA-R Stimulation (250 mg D-Cycloserin + Placebo), MR Stimulation und NMDA-R Stimulation (Fludrocortison und D-Cycloserin) oder Placebo. Die kognitive Empathie (Fähigkeit, Gefühle eines anderen Menschen zu erkennen) und emotionale Empathie (Fähigkeit, mit anderen Menschen mitzufühlen) wurde mithilfe des Multifaceted Empathy Tests (MET) erhoben.

**Ergebnisse** Die alleinige MR Stimulation führte zu einer Verbesserung der kognitiven Empathie bei den depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Demgegenüber zeigte sich nach einer alleinigen NMDA-R Stimulation eine Verschlechterung der kognitiven Empathie bei depressiven Patienten. Eine kombinierte Stimulation beider Rezeptoren hatte gruppenübergreifend keine Effekte auf die kognitive Empathie. Weder MR Stimulation, noch NMDA-R Stimulation oder die kombinierte Stimulation beider Rezeptoren hatte einen Einfluss auf die emotionale Empathie, allerdings konnten depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden weniger bei positiven Emotionen mitfühlen.

**Schlussfolgerung** Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass vor allem eine MR Stimulation zu einer Verbesserung der kognitiven Empathie beitragen kann. Demgegenüber konnte eine NMDA-R Stimulation oder eine gleichzeitige Stimulation beider Rezeptoren in dieser Studie keine vorteilhaften Effekte zeigen. Somit würde FLU als Add-on-Therapie bei depressiven Patienten zur Verbesserung der kognitiven Defizite- inklusive der Empathiefähigkeit- in Frage kommen.

## Abstract

**Background** Major Depression (MDD) is associated with impairments in cognitive abilities and social cognition. The central brain areas involved in these processes include the hippocampus and the prefrontal cortex. Both are brain areas with a high density of mineralocorticoid receptors (MR). MR stimulation has been shown to improve memory and executive functions in depressed patients and healthy control subjects, and MR stimulation leads to glutamate release with increased NMDA-receptor-mediated signal transmission. In the present study we investigated whether MR stimulation can lead to an improvement in social cognition (empathy) and whether additional NMDA-R stimulation can additionally enhance this effect.

**Methods** In this monocentric, placebo-controlled, double-blind study, 116 non-medicated depressed patients with MDD and 116 healthy control subjects, parallelized in age, gender and educational level, received one of the following four treatment conditions once: MR stimulation (0.4 mg fludrocortisone + placebo), NMDA-R stimulation (250 mg D-cycloserine + placebo), MR stimulation and NMDA-R stimulation (fludrocortisone and D-cycloserine) or placebo. Cognitive empathy (ability to recognize another person's feelings) and emotional empathy (ability to empathize with other people) were assessed using the Multifaceted Empathy Test (MET).

**Results** MR stimulation led to an improvement in cognitive empathy in depressed patients and healthy control subjects. In contrast, after NMDA-R stimulation, only depressed patients showed an improvement in cognitive empathy. Combined stimulation of both receptors had no significant effects on cognitive empathy across groups. Neither MR stimulation, nor NMDA-R stimulation, nor combined stimulation of both receptors had an effect on emotional empathy, but depressed patients empathized less with positive emotions compared to healthy control subjects.

**Conclusion** Overall, the results suggest that MR stimulation can contribute to an improvement of cognitive empathy. In contrast, NMDA-R stimulation or simultaneous stimulation of both receptors could not show any beneficial effects in this study. Thus, FLU could be an add-on therapy for depressive patients to improve cognitive deficits- including empathic abilities.

## 1 Einleitung

Die Major Depression, englisch: major depressive disorder (MDD), ist global eine der häufigsten psychischen Störungen, von der nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 300 Millionen Menschen betroffen sind (WHO, 2018). Bei einem Teil dieser Menschen sind Depressionen und die damit einhergehenden Symptome so intensiv ausgeprägt, dass die Lebensführung und insbesondere die Lebensqualität darunter leiden. Neben den depressionsspezifischen Symptomen der gedrückten Stimmung, des Interessenverlustes und des Antriebsverlustes zeigen sich bei Depressionen zudem kognitive Beeinträchtigungen und Einschränkungen in der sozialen Kognition (Hörtnagl et al., 2014; Rock et al., 2014a; Schreiter et al., 2013; Semkovska et al., 2019). Zentrale Gehirnareale für kognitive Funktionen und Gedächtnis sind der Hippocampus und der Präfrontale Cortex (PFC), beides Gehirnareale, in denen in besonders hoher Dichte Mineralocorticoid-Rezeptoren (MR) vorkommen. MRs haben eine hohe Affinität für Cortisol und spielen gleichermaßen eine bedeutende Rolle bei kognitiven Funktionen (De Kloet, 2013). Depressive Patienten weisen einen chronisch erhöhten Cortisolspiegel auf, der in Zusammenhang mit einer eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit zu stehen scheint (Behnken et al., 2013; Gomez et al., 2006; Hinkelmann et al., 2009).

Gegenstand dieser Arbeit ist zu untersuchen, welche Effekte zum einen eine alleinige MR Stimulation mittels Fludrocortison (FLU) auf die soziale Kognition bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden hat, im Speziellen auf die Empathie, die Fähigkeit die Gefühle eines Gegenübers nicht nur zu erkennen, sondern auch mitzufühlen und dies zum Ausdruck zu bringen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob eine zusätzliche NMDA-R Stimulation synergistische Effekte hat und die Effekte auf die Empathiefähigkeit verstärken kann. Die Ergebnisse dieser Studie sollen zum Verständnis der neurobiologischen Mechanismen dienen, die Empathie zugrunde liegen, um Ansätze für mögliche additive Behandlungsmöglichkeiten in der Depressions-Therapie zu etablieren.

## 1.1 Depression

### 1.1.1 Krankheitsbild der Major Depression

Die MDD ist eine affektive Störung, die durch eine gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit, Beeinträchtigungen in der kognitiven Funktion und vegetativen Symptomen gekennzeichnet ist. Die Betroffenen erleiden dadurch bedeutsame Beeinträchtigungen in nahezu allen Bereichen ihrer alltäglichen Lebensführung, was mit einem erheblichen Leidensdruck verbunden ist. Gemäß der diagnostischen Kriterien nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM V (Association, 2013) kann die Diagnose einer MDD gestellt werden, wenn die Kriterien A bis E in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Wochen, dabei an fast allen Tagen und für die meiste Zeit des Tages anhält, erfüllt werden. Zu den Hauptkriterien zählen dabei eine depressive Verstimmung des Betroffenen und ein Interessenverlust an nahezu allen Aktivitäten, darüber hinaus noch Kriterien wie Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme oder auch psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung. Es muss zudem ausgeschlossen werden, dass die Symptome nicht einer somatischen Erkrankung oder einem Substanzmittelmissbrauch zugrunde liegen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung der Major Depression nach DSM-V

---

#### **Diagnostische Kriterien**

---

- A Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben 2-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber dem vorher bestehenden Funktionsniveau dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude.
1. Depressive Verstimmung, von der betroffenen Person selbst berichtet (z.B. fühlt sich traurig, leer oder hoffnungslos) oder von anderen beobachtet (z.B. erscheint den Tränen nahe).
  2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten (entweder nach subjektivem Bericht oder von anderen beobachtet).
  3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (z.B. mehr als 5 % des Körpergewichtes in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit.
  4. Insomnie oder Hypersomnie.
  5. Psychomotorisch Unruhe oder Verlangsamung (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Ratlosigkeit oder Verlangsamung).
-

- 
6. Müdigkeit oder Energieverlust.
  7. Gefühl von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch ein wahnhaftes Ausmaß annehmen können) (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
  8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit (entweder nach subjektivem Bericht oder von anderen beobachtet).
  9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrend Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizides.
- B Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- C Die Symptome sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.
- D Das Auftreten einer Episode einer Major Depression kann nicht besser durch eine Schizophrenie, Schizophrenieforme Störung, wahnhafte Störung oder andere näher bezeichnete oder nicht näher bezeichnete Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum und andere Psychotische Störungen erklärt werden.
- E Es bestand niemals eine manische oder eine hypomane Episode.
- 

### 1.1.2 Prävalenz und Inzidenz depressiver Erkrankungen

Die Major Depression ist weltweit auf Platz drei der führenden Erkrankungen, die zu einer chronischen Krankheitsbelastung und Behinderung gemessen an „mit Beeinträchtigung gelebte Jahre“ („Years lived with disability“) führen (James et al., 2018). Im World Mental Health (WMH) Survey konnte eine durchschnittliche 12-Monatsprävalenz für die Major Depression von 6% ermittelt werden (Bromet et al., 2011). Damit ist die Major Depression von großer, aber oftmals auch unterschätzter (Murray et al., 1996) gesellschaftlicher Bedeutung, auch im Hinblick auf das öffentliche Gesundheitswesen.

Jeder sechste Mensch leidet einmal im Leben unter einer MDD, die Lebenszeitprävalenz einer MDD ist dreimal höher als die 12-Monatsprävalenz (Bromet et al., 2011) und Frauen sind von einer Major Depression zweimal so häufig betroffen im Vergleich zu Männern (Seedat et al., 2009). Hinsichtlich des medianen Alters bei Erkrankungsbeginn gibt es keine Geschlechterunterschiede, da es bei beiden Geschlechtern bei 25 Jahren liegt (Bromet et al.,

2011). Der Erkrankungsgipfel reicht von der mittleren bis späten Adoleszenz bis zu den frühen Vierzigern (Bromet et al., 2011).

Zusammenfassend stellt die MDD eine häufig auftretende schwerwiegende psychische Erkrankung dar, die durch die damit verbundenen alltäglichen Beeinträchtigungen von den Betroffenen als eine hohe Krankheitsbelastung empfunden wird. Der Großteil der Betroffenen leidet unter einer gedrückten Stimmung, einem Interessenverlust, einer Verminderung des Antriebes und vielen weiteren Symptomen, inklusive somatischer Beschwerden, welche die Lebensqualität senken. Die MDD ist außerdem durch Faktoren wie Berufsunfähigkeit und hohen Kosten in der derzeitigen Behandlung von volkswirtschaftlicher Relevanz. Daher ist es von großer Bedeutung die Behandlung von Depressionen zu verbessern, indem eine Optimierung der bisherigen Therapiemöglichkeiten angestrebt wird.

## 1.2 Empathie

Empathie, die Fähigkeit die Gedanken- und Gefühlswelt mit einem anderen Menschen zu teilen, hat in den letzten Jahren als Gegenstand der Wissenschaft und Kultur an Bedeutung zugenommen (Walter, 2012). Erst wurde dem Begriff durch Philosophen und Psychologen viel Aufmerksamkeit gewidmet, nun beschäftigen sich seit kurzem auch Neurowissenschaftler intensiver mit dem schwer greifbaren Phänomen der Empathie (Decety & Lamm, 2006). Dies führt zu verschiedenen Konzepten mit diversen Definitionen von Empathie. Einige von diesen Definitionen sollen im Folgenden exemplarisch dargestellt werden.

### 1.2.1 Definition Empathie

Schon im Jahre 1897 wurde der Begriff „Einfühlung“ von dem Philosophen und Psychologen Theodor Lipps in der Psychologie eingeführt (Jahoda, 2005). Nach der Verbreitung des englischen Begriffs „empathy“ in der psychologischen Fachsprache 1909 durch Edward Titchener wurde dieser Terminus im deutschen Sprachgebrauch mit der Übersetzung „Empathie“ übernommen (Fuchs, 2014). Eine der wohl bekanntesten Definitionen von Empathie stammt von Hoffman (1987): Die affektive Reaktion bezieht sich mehr auf die Situation einer anderen Person, als auf die eigene („an affective response more appropriate to someone else`s situation than to one`s own“). Batson et al. (1997) definieren Empathie kurz und präzise als eine auf andere Mitmenschen orientierte emotionale Antwort, die kongruent ist mit dessen empfundenen Wohlergehen (zitiert nach Decety & Lamm, 2006). Ickes (1997) betrachtet das Konzept der

Empathie noch differenzierter, denn für ihn sei Empathie eine komplexe Form von psychologischer Inferenz, in der Beobachtung, Gedächtnis, Wissen und Argumentation kombiniert werden, um Einsichten in die Gedanken und Gefühle anderer zu bekommen.

Nach Decety and Jackson (2004) stimmen in den zahlreichen Betrachtungen des mehrdimensionalen Konstrukts Empathie drei wesentliche Komponenten überein, die in ihrem dynamischen Zusammenspiel zu Empathie führen: (1) eine affektive Reaktion auf eine andere Person, die oft, aber nicht immer mit einem Teilen des emotionalen Erlebens dieser Person verbunden ist („affective sharing“), (2) eine kognitive Kapazität, um sich in die Perspektive der anderen Person zu versetzen („mental flexibility“), (3) einen regulatorischen Mechanismus zur Trennung der eigenen Gefühle und den Gefühlen der anderen Person („self-other awareness“). Diese drei Komponenten sind miteinander verflochten und können nur durch gegenseitiges Zusammenwirken zum subjektiven Erleben der Empathie führen (Decety & Jackson, 2004).

Die vorliegende Arbeit schließt sich dieser Definition von Decety and Jackson (2004) an und im folgenden Abschnitt werden die affektiven und kognitiven Aspekte dieses Konzepts ausführlich dargestellt.

## 1.2.2 Kognitive und emotionale Empathie

Das komplexe Konstrukt Empathie wird nach aktuellem Forschungsstand als multidimensionales Model betrachtet (Blair, 2005; Davis, 1983), bei dem konsistent zwei differente, aber dennoch verbundene Systeme identifiziert werden können: *kognitive Empathie* und *emotionale Empathie* (z.B. Duesenberg et al., 2016; Ritter et al., 2011; Shamay-Tsoory et al., 2009). *Kognitive Empathie*, in der Literatur auch als „Theory of Mind“ (ToM) (z.B. Premack & Woodruff, 1978; Zaki & Ochsner, 2012) oder „Mentalizing“ (z.B. Frith & Frith, 2003; Zaki & Ochsner, 2012) bezeichnet, beschreibt das kognitive Verständnis die Perspektive eines anderen Menschen einzunehmen, um dessen mentalen Zustand zu erschließen (Dziobek et al., 2008). *Emotionale Empathie* hingegen beschreibt die Fähigkeit mit einem anderen Menschen mitzufühlen (z.B. Duesenberg et al., 2016). Obwohl diese zwei Systeme eng miteinander interagieren, konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass es zwischen diesen beiden Konzepten Unterschiede hinsichtlich der evolutionären, neurochemischen, entwicklungspsychologischen und neuroanatomischen Mechanismen gibt. Im Hinblick auf das entwicklungspsychologische Verhalten unterliegt die emotionale Empathie den Prozessen Emotionsansteckung („Emotional Contagion“), Emotionserkennung („Emotion Recognition“) und geteilter Schmerz („Shared Pain“), wohingegen kognitive Empathie durch die Prozesse affektive und kognitive

Mentalisierung („affective mentalizing“ und „cognitive mentalizing“) gekennzeichnet ist (Shamay-Tsoory, 2011).

De Waal (2008) wies darauf hin, dass die Emotionsansteckung das phylogenetisch älteste System ist. Dabei ist man durch den emotionalen Zustand eines anderen Menschen betroffen. Die kognitive Empathie demgegenüber ist weiterentwickelter und bedient sich höherer kognitiver Funktionen. Während die Emotionsansteckung bereits bei Nagetieren beschrieben werden konnte (Langford et al., 2006), vermutet man lediglich bei Primaten Hinweise auf rudimentäre Merkmale kognitiver Aspekte der Empathie, wie etwa die ToM (Call & Tomasello, 2008).

Darüber hinaus konnten Studien zeigen, dass die Emotionsansteckung bereits früher in der menschlichen Entwicklung, sprich im Säuglingsalter, beobachtet werden kann, als die kognitive Fähigkeit die Perspektive eines anderen Menschen einzunehmen, die erst im Laufe der kognitiven Entwicklung erworben wird (De Waal, 2008).

Des Weiteren manifestieren sich auch auf neurochemischer Ebene Unterschiede zwischen den zwei Systemen. Hurlmann et al. (2010) konnte in einer Studie zeigen, dass das Oxytocinerge-System, das in Verbindung mit Zuneigung und Paarbindung steht, lediglich Einfluss auf die emotionale Empathie und nicht auf die kognitive Empathie hat. Diese scheint hingegen mit dem Dopaminergen-System assoziiert zu sein (Lackner et al., 2010).

In Diskussion steht insbesondere die Forschungslage hinsichtlich der jeweils beteiligten Hirnareale. Neuroanatomisch für die emotionale Empathie relevant wird das Spiegelneuronensystem diskutiert, das im Gyrus frontalis inferior (Brodmann`s Areal 45/44/6) und inferioren Parietallappen (Brodmann`s Areal 39/40) lokalisiert werden konnte (Shamay-Tsoory, 2011). Es ist noch nicht eindeutig geklärt, ob und wenn ja, welche Rolle das Spiegelneuronensystem in Bezug auf die Empathie spielt, allerdings finden sich Belege für eine Beteiligung des Gyrus frontalis inferior bei der Emotionsansteckung und Emotionserkennung (Shamay-Tsoory, 2011). Weitere relevante Hirnareale für die emotionale Empathie sind der anteriore Cinguläre Cortex und die anteriore Insula. Beide Areale werden sowohl beim Selbsterleben von Schmerz, als auch bei beobachtetem Schmerz aktiviert (Decety et al., 2010).

Eine zentrale Kernregion der kognitiven Empathie stellt der ventromediale PFC dar, der den Sulcus temporalis superior und den Polus Temporalis einschließt (Shamay-Tsoory, 2011). Der ventromediale PFC ist mitverantwortlich für die Selbst-Andere-Unterscheidung und die affektive ToM (Shamay-Tsoory, 2011) und darüber hinaus konnte metaanalytisch gezeigt werden, dass er



in Verbindung mit dem limbischen System eine Schlüsselposition in der emotionalen Selbstreflektion einnimmt (van der Meer et al., 2010). Ebenfalls beteiligtes Hirnareal an der kognitiven Empathie ist der tempoparietale Übergang. Nach Van Overwalle and Baetens (2009) ist diese hauptsächlich für vorübergehende mentale Schlussfolgerungen über andere Menschen verantwortlich. Die Beteiligung des medialen Temporallappens bei der kognitiven Empathie scheint ebenfalls notwendig zu sein, da der mediale Temporallappen durch autobiographische Erinnerungen die Mentalisierung moduliert (Mitchell, 2009).

Als Resümee lässt sich vereinfacht sagen, dass die *kognitive* Empathie diejenige Fähigkeit ist, die Gefühle eines anderen Menschen zu erkennen und die *emotionale* Empathie ist die Fähigkeit mit anderen Menschen mitzufühlen.

### 1.2.3 Empathie bei Depressionen

Unser Alltag ist geprägt durch zwischenmenschliche Beziehungen und Kommunikation. Damit diese erfolgreich funktionieren können, bedarf es Fähigkeiten wie der sozialen Kognition, zu der die Empathie gezählt wird. Bei Patienten mit Depressionen lassen sich Hinweise darauf finden, dass es zu Beeinträchtigungen in der sozialen Kognition kommen kann (Schreiter et al., 2013). Allerdings sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Untersuchung der Empathie bei Patienten mit Depressionen bisher noch unzureichend ist. Schreiter et al. (2013) haben in einer Review zeigen können, dass die Daten von Studien, welche die Empathie bei Menschen mit einer Depression untersuchten, weitgehend uneinheitlich sind. Einerseits werden in einer Studie keine Defizite in der Empathie bei depressiven Patienten im Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) beschrieben (Wilbertz et al., 2010). Andererseits gibt es jedoch Studien, die im MASC Hinweise auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Empathie liefern (Wolkenstein et al., 2011). Wingenfeld et al. (2016) haben in einer ersten Studie zu den Effekten einer Stimulation des Stresssystems durch eine MR Blockade zeigen können, dass in der Placebo-Bedingung depressive Patienten höhere Werte im Multifaceted Empathy Test (MET) für die kognitive Empathie erzielten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Nach einer MR Blockade zeigten die depressiven Patienten weniger kognitive Empathie und erreichten damit vergleichbare Werte mit den gesunden Kontrollprobanden. Des Weiteren hatte die MR Blockade in keinen der beiden Gruppen einen Einfluss auf die emotionale Empathie.

Inwieweit es einen Geschlechterunterschied bezüglich der Empathie bei Depressionen gibt, ist

noch weitgehend unklar, da der Großteil der Studien das Geschlecht der Teilnehmer nicht berücksichtigt hat. Die bisher existierenden Daten lassen dennoch vermuten, dass das Geschlecht eine Rolle spielen kann. Einige wenige Studien lassen in diesem Zusammenhang vermuten, dass es einen Geschlechterunterschied in der Assoziation zwischen der emotionalen Empathie und Depression geben kann insofern, als dass Frauen betroffener sind als Männer. Hinsichtlich der Assoziation zwischen der kognitiven Empathie und Depression konnten diese Studien keine signifikanten Geschlechterunterschiede feststellen (für ausführliche Darstellung siehe Review Schreiter et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dem mehrdimensionalen Konstrukt der Empathie hauptsächlich zwischen der kognitiven Empathie und der emotionalen Empathie unterschieden werden kann. Obwohl diese beiden Systeme eng miteinander verbunden sind, finden sich Unterschiede bezüglich der evolutionären Entwicklung, der Neurochemie, der Entwicklungspsychologie und der Neuroanatomie. Inwieweit sich Depressionen auf die Empathiefähigkeit auswirken, ist noch weitgehend unklar, da diesem Forschungsgebiet bislang wenig Interesse gewidmet wurde. Die bisher bestehenden Daten weisen allerdings in Richtung einer beeinträchtigten Empathiefähigkeit in depressiven Erkrankungen.

### 1.3 Stress und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse)

#### 1.3.1 Aufbau und Funktion der HHN-Achse

Bevor das Stresssystem näher dargestellt wird, sollte zunächst geklärt werden, was hinter dem Begriff Stress steht beziehungsweise wie dieser definiert wird.

Stress wird von Selye (2013), einem der bekanntesten Wissenschaftler im Bereich der Stressforschung, als „unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung“ definiert. Alle endogenen und exogenen Reize, die zu einer solchen Reaktion führen, bezeichnet er als Stressoren. Ferner unterscheidet Selye zwischen positivem Stress, dem Eustress, und negativem Stress, dem Distress. Da Stress Teil unseres Alltags ist und dieser Begriff häufig mit negativen Assoziationen verbunden ist, wird dieser Terminus öfter in seiner negativen Bedeutung des Distress gebraucht (McEwen, 2000).

Daneben wird Stress von diversen Autoren als eine Störung der Homöostase definiert (z.B. McEwen, 1998; Romero et al., 2009). Homöostase beschreibt dabei die Aufrechterhaltung einer eng umschriebenen Auswahl an physiologischen Parametern (McEwen, 2000). In Bezug auf die vorliegende Arbeit lässt sich hier als Beispiel die Unterdrückung der Hypothalamus-

Hypophysen-Nebenniere-Achse (HHN-Achse) durch MR Stimulation nennen, die unter anderem eine Veränderung von Blutdruck und Puls zur Folge haben kann.

Koolhaas et al. (2011) beschränken sich in ihrer Definition von Stress auf Zustände, in denen die Anforderungen der Umwelt die natürliche Kapazität eines Organismus überschreitet. Dazu zählen insbesondere Situationen, die unvorhersehbar und unkontrollierbar sind.

Levine (2005) betrachtet Stress als ein zusammengesetztes, multidimensionales Konstrukt, in welchem folgende drei Komponenten durch komplexe selbstregulierende Feedback-Schleifen, mit dem Ziel die Homöostase wiederherzustellen, interagieren: (1) dem Input, wenn der Stressor wahrgenommen und beurteilt wurde, (2) der Verarbeitung stressvoller Informationen und (3) dem Output oder der Stressantwort (zitiert nach De Kloet, 2013).

Dies ist nur eine kleine Auswahl ausgewählter Definitionen für den Begriff Stress, wobei jede dieser und noch zahlreiche weiterer in der Literatur einen anderen Schwerpunkt setzen.

Die an der Stressantwort beteiligten physiologischen Strukturen sind im zentralen Nervensystem (ZNS) und in peripheren Geweben lokalisiert (Smith & Vale, 2006). Hierbei spielt die HHN-Achse als neuroendokrines System eine bedeutende Rolle, da sie als Hauptregulator der Stressantwort gilt (Frodl & O'Keane, 2013). Ausgelöst durch eine Reihe somatischer Stimuli, wie Hunger oder durch Entzündungen, oder durch psychischen Stress, sezernieren neurosekretorische Zellen des Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus das aus 41 Aminosäuren bestehende Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) und das Arginin-Vasopressin (AVP) in die Portalgefäße des hypophysären Pfortadersystems (Frodl & O'Keane, 2013; Watson & Mackin, 2006). Das CRH bewirkt im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung des Peptidhormons Adrenocorticotropin (ACTH) in den großen Blutkreislauf. ACTH induziert in der Zona Fasciculata der Nebennierenrinde die Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol, dem Endprodukt der HHN-Achse (Watson & Mackin, 2006) (vgl. Abbildung 1). Cortisol wirkt über zwei verschiedene Subtypen der intrazellulären Steroidrezeptoren, dem Typ I Mineralocorticoid-Rezeptor mit einer hohen Affinität für Cortisol und dem Typ II Glucocorticoid-Rezeptor (GR) mit einer geringeren Affinität für Cortisol (Reul & Kloet, 1985). In Kapitel 1.3.2 werden diese beiden Rezeptoren ausführlicher dargestellt. Cortisol ist bei einer Vielzahl an zentralen und peripheren Prozessen beteiligt, zu denen unter anderem Glucose- und Fettmetabolismus, Knochenmetabolismus, das kardiovaskuläre System und Immunfunktionen zählen (Frodl & O'Keane, 2013). Cortisol selbst wird über den Tag in mehreren Schüben pulsatil ausgeschüttet und das Hormon weist einen zirkadianen Rhythmus auf (Joels et al., 2008). Bei der Messung des freien Cortisols zeigen sich im Tagesverlauf Schwankungen in seiner Konzentration mit

Höchstwerten am Morgen und niedrigsten Spiegeln um Mitternacht (de Weerth et al., 2003).

Darüber hinaus hat Cortisol Effekte im Hinblick auf die Koordination zirkadianer Ereignisse, wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, der Stressbewältigung und bei Gedächtnis- und Lernprozessen (Watson & Mackin, 2006).

Die Homöostase der HHN-Achse wird über einen autoregulatorischen Mechanismus aufrechterhalten, indem Cortisol ein negatives Feedback durch Bindung sowohl an den GR in der Hypophyse und damit auf die ACTH-Sekretion als auch auf den GR im Hypothalamus und der damit einhergehenden CRH-Sekretion, vermittelt (Watson & Mackin, 2006).

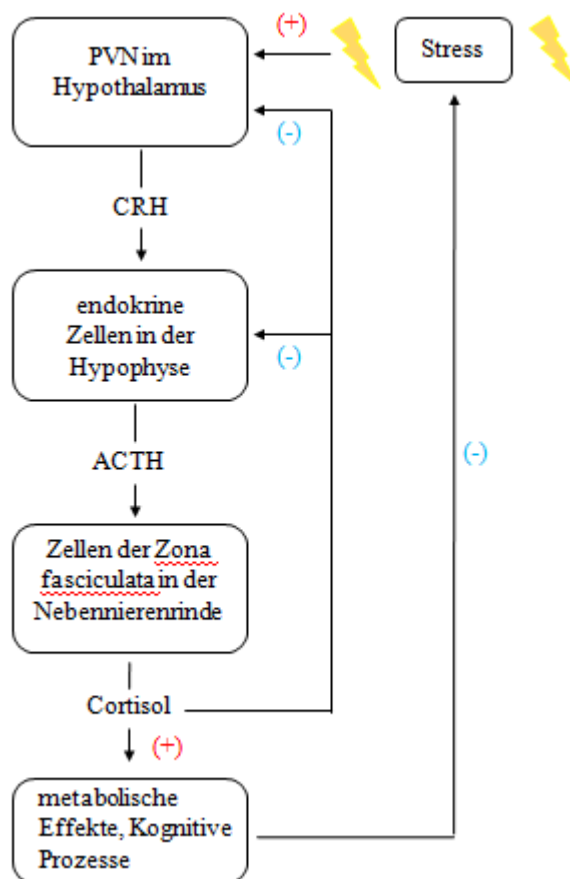


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach Huo et al. (2017). *ACTH* = Adrenocorticotropin, *CRH* = Corticotropin-Releasing-Hormone, *PVN* = Nucleus paraventricularis

### 1.3.2 Glucocorticoid-bindende Rezeptoren

Glucocorticoide, vor allem Cortisol im menschlichen Organismus und Corticosterone bei Nagetieren, können als Hauptligand, abhängig von ihrer Konzentration als frei zirkulierendes Hormon, zwei Typen von Kernrezeptoren aktivieren: den Typ II Rezeptor GR und den Typ I oder MR (De Kloet et al., 2005). Glucocorticoide binden dabei mit einer zehnfach größeren Affinität an den MR (De Kloet et al., 2005; Reul & Kloet, 1985).

Sowohl beim GR als auch beim MR handelt es sich um Steroidhormonrezeptoren, welche zu der Superfamilie der nukleären Rezeptoren zählen (Berardelli et al., 2013). Diese nukleären Rezeptoren sind in ihrem Aufbau charakterisiert durch eine N-terminale Regulatordomäne (NTD) oder A/B Region, eine DNA-Bindedomäne (DBD) oder C-Region und eine C-terminale Ligandenbindungsdomäne (LBD) oder E-Region (Berardelli et al., 2013).

Klassischerweise dienen beide Rezeptoren im Zellkern als Gen-Transkriptionsfaktoren (TF), sind aber ebenfalls in der Regulation der Stressantwort beteiligt.

#### 1.3.2.1 Glucocorticoid-Rezeptor

Der GR oder Typ II-Rezeptor ist im gesamten Gehirn lokalisiert und hat eine besonders hohe Dichte in Gehirnarealen, die für die Stressregulation verantwortlich sind. Dazu zählen insbesondere der PVN, der PFC, der Hippocampus, die Amygdala, das aufsteigende aminerge Neuronennetzwerk und die corticotropen Zellen der Hypophyse (De Kloet et al., 2005; Funder, 1997; Jacobson & Sapolsky, 1991).

Als Konsequenz seiner geringen Affinität für Corticosteroide, ist der GR vor allem nach stressvollen Situationen, sprich bei einer höheren Cortisolausschüttung, besetzt. Hierbei ist der GR in der Beendigung der Stressreaktion involviert, indem dieser neben vielen weiteren Prozessen beispielsweise die dafür nötigen Energiequellen aktiviert, mit dem Ziel die Homöostase wiederherzustellen (De Kloet et al., 2005).

Der GR liegt im ungebundenen Zustand im Cytosol als Proteinkomplex vor, der Proteine wie Hitzeschockproteine (HSP) einschließt. Diffundiert ein Corticosteroid durch die Zellmembran und bindet an den GR, löst sich dieser von dem Komplex, der GR wird aktiviert und kann seine Wirkung entfalten (De Kloet et al., 2005).

Zum einen können GRs und MRs als Homo- und Heterodimere mit ihrer DBD an „glucocorticoid-response elements“ in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) binden, was eine Gentranskription und damit die Synthese der Proteine, die für die Expression von Enzymen, Rezeptoren, Pumpen, Ionenkanälen, Wachstumsfaktoren und Zelladhäsionsfaktoren

verantwortlich sind, die wiederum Effekte auf Erregbarkeit, Proliferation, Differenzierung und Zelltod haben, zur Folge hat (de Kloet et al., 2018; De Kloet et al., 2005; Wilbertz et al., 2010).

Zum anderen können GRs als Monomere die transkriptionelle Aktivität durch Interaktion mit stressinduzierten TF senken, sodass das CRH und das AVP weniger synthetisiert werden (De Kloet et al., 2005).

GRs sind aber auch durch indirekte Hemmung der Genexpression über Protein-Protein Interaktion mit TFs wie dem nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) und Activator-Protein 1 (AP-1) wirksam, der Transrepression (de Kloet et al., 2018).

Die oben beschriebene Signalübertragung kann durch verschiedene Mechanismen, wie beispielsweise durch Transcortin (CBG), durch den Steroidmetabolismus, durch Interaktion mit Co-Regulatoren und weiteren reguliert werden (siehe De Kloet et al. (2005) für eine detaillierte Ausführung).

Letztlich gibt es neben den Agonisten des GRs auch Antagonisten, wie dem Mifepriston und dem Ketokonazol (Funder, 1997).

### 1.3.2.2 Mineralocorticoid-Rezeptor

Der MR oder Typ II-Rezeptor ist im Gegensatz zum GR anatomisch im ZNS auf einige Hirnareale beschränkt (De Kloet et al., 1998; Reul & Kloet, 1985; Reul et al., 2000) und kommt vor allem in limbischen Gehirnstrukturen, wie dem Hippocampus, der Amygdala, dem PFC und dem lateralen Septum vor (De Kloet et al., 2016). Nukleäre MRs binden mit einer zehnfach höheren Affinität Cortisol, wodurch sie zu einem großen Anteil bereits bei basalen Cortisol-Bedingungen besetzt sind (de Kloet et al., 2018; Kalman & Spencer, 2002; Pace et al., 2005).

Aldosteron zirkuliert in einer 10-100fach geringeren Konzentration als Cortisol und Corticosterone (de Kloet et al., 2018), jedoch kann durch die co-exprimierte 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD2) in epithelialen Zellen der Niere, des Kolons und der Schweißdrüsen, sowie im zirkumventrikulärem Organ und im Nucleus tractus solitarii die Selektivität von MR für Aldosteron erreicht werden, indem die 11 $\beta$ -HSD2 das Cortisol in die biologisch inaktive Form Cortison umwandelt und somit der Mineralhaushalt aufrechterhalten werden kann (Geerling & Loewy, 2009; Holmes et al., 2006).

Genauso wie der GR wirkt der MR im Cytosol als TF, der bei Bindung eines Liganden als Rezeptor-Liganden-Komplex zum Zellkern transloziert, um an die DNA zu binden und eine Gentranskription zu bewirken (siehe 1.3.2.1). In dieser Funktion vermitteln der nukleäre MR und GR langsame genomische Effekte. Diese langsamen genomischen Effekte können allerdings

nicht die sofortige Adaptation, die "Fight-or-Flight"-Reaktion, auf eine als stressvoll empfundene Situation oder Herausforderung erklären (Groeneweg et al., 2012). Für die umgehende Aktivierung der Stressreaktion existieren deshalb Membran-gebundene MRs und GRs, welche über schnelle nicht-genomische Effekte aktiv sind (Henckens et al., 2011; Joëls et al., 2013; van Ast et al., 2013).

Die Membran-gebundenen MRs haben eine zehnfach geringere Affinität für Corticosteroide als der genomische MR. Daraus resultiert, dass Cortisol erst in höheren Konzentrationen, wie es kurz nach Stressexposition oder pharmakologischer Stimulation der Fall ist, innerhalb weniger Sekunden an diesen MR binden (Joëls et al., 2008; Wingenfeld & Otte, 2018). Somit spielen die MRs zu Beginn der Stress-induzierten HHN-Achsen Aktivität eine entscheidende Rolle (de Kloet et al., 2018; Joëls et al., 2012).

Hinzu kommt, dass MRs an der kognitiven Bewertung neuer und möglicherweise emotionaler Situationen beteiligt sind. Zur Bewältigung einer solchen Situation existieren verschiedene Reaktionsmöglichkeiten, zwischen denen dann abgewogen werden muss (De Kloet, 2013; Ter Horst et al., 2014). In diesem Zusammenhang spielt der MR insofern noch eine relevante Bedeutung, da seine Funktionsfähigkeit die Empathiefähigkeit und die Entscheidungsfähigkeit, beeinflusst (Wingenfeld & Otte, 2018).

Der Hippocampus und der PFC als Teil des limbischen Systems und zentrale Region für die Verarbeitung von emotionalen Informationen, kognitiven Funktionen und Gedächtnis weist eine besonders hohe Dichte an MRs auf, sodass eine Beteiligung der MRs hinsichtlich emotionaler und kognitiver Funktionen in stressvollen Situationen wahrscheinlich ist (Groeneweg et al., 2012; Joëls et al., 2011; Wingenfeld & Otte, 2018). Studien konnten nicht nur zeigen, dass eine MR Blockade die kognitiven Funktionen und das Gedächtnis beeinträchtigen kann (Cornelisse et al., 2011; Otte et al., 2007; Rimmelé et al., 2013), sondern auch, dass eine MR Stimulation eine verbesserte Leistung des Arbeitsgedächtnisses bewirken kann (Hinkelmann et al., 2015; Otte et al., 2015).

Stress-assoziierte Erkrankungen wie die MDD oder Borderline Persönlichkeitsstörungen führen zu Beeinträchtigungen in diesen Funktionen (Wingenfeld & Otte, 2018). Eine vermeintliche Ursache dafür ist eine mit diesen Erkrankungen einhergehenden Dysregulation der HHN-Achse, die zu einer veränderten Sekretion der Stresshormone führt (Wingenfeld & Wolf, 2015). Die genauen Auswirkungen dieser Dysregulation werden in 1.3.4 ausführlich ausgeführt.

### 1.3.2.3 MR:GR-Balance Hypothese

MRs und GRs wirken in einer sich ergänzenden Weise, indem der MR an der Einleitung der Stressantwort und der GR an der Vollendung dieser beteiligt ist. Die MR:GR-Balance Hypothese besagt, dass Homöostase und Gesundheit abhängig von einer ausgewogenen Interaktion der MR und GR vermittelten Effekte ist. Ein Ungleichgewicht ausgelöst durch eine HHN-Achsen Dysregulation erhöht die Anfälligkeit stress-assoziiierter psychischer Erkrankungen (De Kloet, 2013; de Kloet, 2003).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Corticosteroide als Stresshormone und Endprodukte der HHN-Achse an zwei Typen von Rezeptoren binden, dem GR und dem MR. Letztere hat eine höhere Affinität für Corticosteroide als der GR. Beide Rezeptoren konnten mit einer hohen Dichte in stressregulatorischen Gehirnarealen, wie dem Hippocampus, und mit einer Co-Lokalisation in diesem nachgewiesen werden (De Kloet et al., 2005). Intrazellulär wirken der GR und der MR als TF, die über die Mechanismen der Transaktivierung und Transrepression langsame genomische Effekte bewirken. Hinzu kommt, dass Membran-gebundene MRs und GRs schnelle nicht-genomische Effekte für eine rapide (kognitive) Adaptation auf stressinduzierte Situationen vermitteln. Die MRs sind eher in der basalen Aktivität und zu Beginn der Stress-induzierten HHN-Achsen Aktivität aktiv, wohingegen die GRs an ihrer Endphase beteiligt sind. Eine Dysregulation der HHN-Achse kann ab einer bestimmten Schwelle zu einem MR:GR Ungleichgewicht führen, mit der Folge, dass die Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden kann und die Anfälligkeit für psychische Erkrankungen steigt.

### 1.3.3 Wirkungen von Fludrocortison

Fludrocortison (FLU), auch 9- $\alpha$ -Fluorohydrocortison oder 9- $\alpha$ -Fluorocortisol, (Handelsnamen: Astonin H oder Florinef) ist ein Aldosteronanalogon mit mineralocorticoider und glucocorticoider Wirkung. Dieses wird hauptsächlich zur Behandlung von Erkrankungen in Tablettenform verabreicht, die mit einem Aldosteronmangel wie beispielsweise dem Morbus Addison oder dem Adrenogenitalem Syndrom einhergehen (Arlt & Allolio, 2003; Coursin & Wood, 2002; Quinkler et al., 2015). Verglichen mit dem natürlichen Steroidhormon Aldosteron besitzt FLU eine zehnfach höhere mineralocorticoide Potenz (Oelkers et al., 1994; Quinkler et al., 2015). Zudem bindet FLU als potenter und selektiver Agonist an den MR, wohingegen FLU



am GR nur in geringem Ausmaß aktiv ist (De Kloet et al., 2016). Dies lässt sich dadurch erklären, dass FLU eine 150fach höhere Affinität für den MR als für den GR aufweist (Agarwal et al., 1977).

Neben der mineralocorticoiden und glucocorticoiden Wirkungen des FLU, konnten zahlreiche Tier- und Humanstudien bestätigen, dass eine Stimulation des MR durch FLU eine wichtige Rolle für kognitive Funktionen und Gedächtnis spielt. Die MR Stimulation durch eine Einmalgabe FLU führte in einer Studie von Hinkelmann et al. (2015) zu einem verbesserten visuell-räumlichen Lernen und zu einem verbesserten Arbeitsgedächtnis. FLU verbessert außerdem auch die Gedächtniskonsolidierung (Groch et al., 2013).

Deuter et al. (2017) haben zeigen können, dass die einmalige MR Stimulation unabhängig vom Geschlecht einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hat. In der Studie führte die MR Stimulation bei den Teilnehmern zu risikoreicheren Entscheidungen.

Des Weiteren kann sich eine Gabe von FLU positiv bei jungen depressiven Patienten auf die Wirksamkeit von Antidepressiva auswirken und zu einem verbesserten Gedächtnis und exekutiven Funktionen führen (Otte et al., 2010).

Letztlich sollte noch erwähnt werden, dass FLU durch seinen inhibitorischen Effekt auf die HHN-Achse zu einer Unterdrückung der Cortisol-Sekretion, sowohl bei depressiven Patienten als auch bei gesunden Kontrollprobanden, führt (Esposito et al., 2017; Otte et al., 2015).

#### 1.3.4 Stress und Depression

Eine HHN-Achsen Überaktivität ist häufig an der Pathophysiologie von affektiven und kognitiven Störungen beteiligt. Patienten mit einer MDD weisen eine Dysfunktion der HHN-Achse auf (Kupfer et al., 2012), welche durch eine herabgesetzte Sensitivität des GRs für diese charakterisiert ist, was zu einem reduzierten negativen Feedback und damit wiederum zu erhöhten Cortisol-Spiegeln führt (Holsboer & Ising, 2010; Otte et al., 2016; Pariante & Lightman, 2008; Schatzberg, 2015). Bei dem Versuch bei depressiven Patienten die HHN-Achse durch das synthetische Glucocorticoid Dexamethason zu supprimieren (Dexamethason-Suppressionstest), zeigt sich, dass das sonst durch Glucocorticoid-vermittelte negative Feedback bei Patienten gestört ist und eine Glucocorticoid-Resistenz vorliegt. In der gesunden Kontrollgruppe hingegen reichen bereits geringe Dosen Dexamethason aus, um über ein negatives Feedback den Cortisol-Spiegel zu senken (Pariante & Lightman, 2008).

Die erhöhten Cortisol-Spiegel bei den Patienten mit einer MDD stehen in Assoziation mit

beeinträchtigten kognitiven Funktionen, insbesondere dem Gedächtnis und exekutiven Funktionen (Bora et al., 2013; Rock et al., 2014b; Wagner et al., 2012).

Neben der veränderten GR-Funktion, gibt es seit einiger Zeit Hinweise darauf, dass der MR ebenso an der Dysregulation der HHN-Achse beteiligt ist (Berardelli et al., 2013). Post-mortem Studien konnten eine geringere MR-Expression im Hippocampus und PFC depressiver Patienten nachweisen (Klok et al., 2011b) und an dieser Stelle sollte erneut darauf verwiesen werden, dass diese zwei bedeutende Gehirnareale für kognitive und emotionale Funktionen sind (Wingenfeld & Otte, 2018). Auch das Vorhandensein verschiedener Polymorphismen und Halotypen von MR-Genen steht in Verbindung mit der Entstehung einer Depression (Klok et al., 2011a).

Eine erfolgreiche Behandlung mit Antidepressiva kann die GR-Funktion im Laufe der Behandlung wieder verbessern, die Cortisol-Spiegel dadurch senken und zu einer Normalisierung der HHN-Achsen Aktivität beitragen (McKay & Zakzanis, 2010; Pariante & Lightman, 2008). Zudem wurde beschrieben, dass Antidepressiva zu einer Upregulation der MR-Aktivität im Hippocampus führen (z.B. López et al., 1998; Seckl & Fink, 1992). Die zusätzliche Gabe von FLU hat in einer Studie von Otte et al. (2010) das Ansprechen auf Antidepressiva erhöht und in einer weiteren Studie hat sich die kognitive Funktion nach Gabe von FLU bei Patienten mit einer MDD verbessert (Otte et al., 2015).

### 1.3.5 Stress und Empathie

Menschen sind immer wieder stressvollen sozialen Interaktionen ausgesetzt. Soziale Kognition ermöglicht es ihnen dabei die Gefühle, Absichten und Verhaltensweisen anderer Menschen abzuschätzen, um mit der stressvollen Situation umgehen zu können. Stress führt wie in 1.3.1 dargestellt zu einer Aktivierung der HHN-Achse und damit zur Freisetzung von Stresshormonen wie Cortisol. Cortisol wird wiederum mit kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht. Eine Dysregulation der HHN-Achse, wie es bei der MDD durch erhöhte Cortisol-Spiegel der Fall ist, kann somit zu Einschränkungen in diesen kognitiven Prozessen führen. Daher stellt sich die Frage, welche Verbindung es zwischen Stresshormonen und Empathie gibt.

Stress in Zusammenhang mit Empathie wurde bisher nur wenig untersucht, lediglich einige wenige Studien konnten bisher zeigen, dass sich psychosozialer Stress auf die soziale Kognition auswirken kann (Smeets et al., 2009; Tomova et al., 2014; Von Dawans et al., 2012).

Zunächst zeigen die Ergebnisse einer Studie an ausschließlich gesunden Frauen und Männern, dass eine Stressexposition in Form eines psychosozialen Stressors die soziale Kognition

geschlechtsspezifisch verbessern kann. Demnach reagieren Männer auf Stresshormone wie das Cortisol eher mit einer Fight-or-Flight-Reaktion, wohingegen Frauen eine Tend-and-Befriend-Reaktion (sich kümmern und anschließen) zeigen (Smeets et al., 2009).

Duesenberg et al. (2016) hat in einer der ersten Studien die Wirkung von exogen zugeführtem Cortisol (10 mg Hydrocortison) auf die Empathie an ebenfalls gesunden jungen Frauen und Männern untersucht. Diese Studie konnte keinen Effekt des zugeführten Cortisols oder des Geschlechts auf die Empathie zeigen. Unter Berücksichtigung anderer Studien, in denen FLU nun als MR-Agonist zu einer gesteigerten emotionalen Empathie führt (Wingenfeld et al., 2014) und den Ergebnissen jener Studie, in der Hydrocortison allein keine Auswirkungen auf die Empathie hat, lässt sich vermuten, dass es einen Effekt auf die Empathie abhängig vom jeweils aktivierten Rezeptortyp gibt (Duesenberg et al., 2016). Es gibt Hinweise darauf, dass die Aktivierung beider Rezeptortypen an der limbischen Aktivität beteiligt sind und dass diese Aktivität einen Einfluss auf die Empathie hat (de Kloet, 2014; Groeneweg et al., 2012; Harris et al., 2013).

Ein Vergleich der existierenden Studien zwischen einer MR Stimulation und einer MR Blockade zeigte an gesunden Menschen folgende Effekte im Hinblick auf die Empathiefähigkeit, die unter Anwendung des MET bestimmt wurde. Eine MR Blockade mit Spironolacton zeigte weder in der emotionalen, noch in der kognitiven Empathie eine Veränderung verglichen mit der Placebo-Bedingung (Wingenfeld et al., 2016). Eine MR Stimulation mit FLU hingegen führte zu einer erhöhten emotionalen Empathie bei den gesunden Menschen, die kognitive Empathie wurde nicht beeinflusst verglichen mit der Placebo-Bedingung (Wingenfeld et al., 2014). Warum nun die MR Stimulation und nicht die MR Blockade einen allgemeinen Einfluss auf die Empathiefähigkeit hat und warum diese MR Stimulation dann lediglich einen Einfluss auf die emotionale Empathie hat, ist noch weitgehend unklar. Es wird jedoch unter anderem spekuliert, dass unter Stress affektive Verhaltensweisen dominieren und dass bei diesen MRs eine wichtige Rolle spielen (Wingenfeld & Otte, 2018). Ferner scheinen emotional stressvolle Situationen an sich die Empathiefähigkeit zu beeinflussen. Vor allem Menschen, die in solchen sozialen Situationen besonders ängstlich sind, haben ausgeprägte empathische Fähigkeiten (Tibi-Elhanany & sciences, 2011).

Weiterhin existieren Daten aus Studien zur Interaktion Stress und Empathie, die nicht nur aus Gesunden, sondern aus klinischen Gruppen erhoben worden sind. In einer Studie von Wingenfeld et al. (2014), wurde der Einfluss von Stress auf Empathie durch eine medikamentöse Stimulation des MR mit FLU an gesunden jungen Frauen und jungen Frauen mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) untersucht. Das Ergebnis hier war eine erhöhte

emotionale Empathie im MET- einem weit etablierten Computertest, der die kognitive und emotionale Empathie untersucht- in der FLU-Bedingung in beiden Gruppen im Vergleich zu der Placebo-Bedingung. Somit hat diese Studie zeigen können, dass eine MR Stimulation mit FLU einen positiven Effekt auf die soziale Kognition, im Speziellen auf die emotionale Empathie, haben kann, die sich in dieser Studie erhöht hat.

Eine weitere klinische Gruppe zu der Daten hinsichtlich der Untersuchung von Stress und Empathie vorliegen und die für diese Arbeit von besonderem Interesse ist, ist die der depressiven Patienten (Wingenfeld et al., 2016). Wie schon in 1.2.3 ausführlich beschrieben, führte eine MR Blockade ausschließlich zu einer reduzierten und somit normalisierten kognitiven Empathie bei den depressiven Patienten. Die Effekte einer MR Stimulation hingegen auf die Empathiefähigkeit in dieser Patientengruppe werden in dieser Form noch nicht in der Literatur beschrieben. Daher soll an dieser Stelle auf die besondere Relevanz der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen verwiesen werden, die einen neuen Aspekt- die MR Stimulation- in die Wechselbeziehung von Stress und Empathie bei depressiven Patienten untersucht.

In Zusammenschau der genannten Studien lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Empathiefähigkeit zu einem nicht unerheblichen Anteil unter der Beeinflussung von Stresshormonen steht. In diesem Kontext zeigen die Daten der bisherigen Studien, dass vor allem der MR dabei eine zentrale Rolle einnimmt. Insbesondere die emotionale Empathie scheint sich durch eine MR Stimulation und einer damit einhergehenden Unterdrückung des Stresssystems zu verbessern. Diese Beobachtungen konnten sowohl für gesunde Menschen, als auch für Patienten mit einer BPD gemacht werden. Ob eine MR-Modulation bei stress-assoziierten Erkrankungen in Zukunft eine Rolle spielen kann, muss noch in weiteren Studien erforscht werden. Aus diesem Grund hat sich die hier dargestellte Studie mit dieser Thematik und unter den in 1.5 dargestellten Fragestellungen und Hypothesen beschäftigt.

#### 1.4 Glutamat-System

Glutamat stellt den wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem dar (Peyrovian et al., 2019; Popoli et al., 2012). Es bindet und aktiviert Glutamatrezeptoren, welche sich in ionotrope Glutamatrezeptoren und metabotrope Glutamatrezeptoren einteilen lassen (Javitt et al., 2011). Im Folgenden wird der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) näher dargestellt und weiterhin werden mögliche Auswirkungen einer Stimulation dieses Rezeptors mit DCS auf kognitive Prozesse aufgezeigt.

### 1.4.1 N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

Der NMDA-R zählt zu den ionotropen Glutamatrezeptoren und wird aus vier verschiedenen Untereinheiten gebildet (Madden, 2002; Traynelis et al., 2010). Zu den verschiedenen Untereinheiten zählen GluN1, GluN2A-GluN2D, GluN3A und GluN3B (vgl. Peyrovian et al., 2019; Traynelis et al., 2010). NMDA-Rezeptoren setzen sich aus zwei Glyzin-bindenden GluN1 Untereinheiten zusammen mit zwei Glutamat-bindenden Glu2N Untereinheiten oder einer Kombination aus GluN2 und GluN3 Untereinheit (Ulbrich & Isacoff, 2008). Nur durch die simultane Bindung an die Glyzin-bindenden Untereinheit und die Glutamat-bindenden Untereinheit kann es zu einer Aktivierung des NMDA-R kommen (Benveniste & Mayer, 1991; Clements & Westbrook, 1991).

Glutamat ist im ZNS in hohen Konzentrationen vorhanden (vgl. Popoli et al., 2012) und ist im Wesentlichen an der Kommunikation neuronaler Prozesse beteiligt (Schoepp, 2001). Akuter Stress führt, wie oben dargestellt, zu einem Anstieg der Cortisol-Konzentration im Blut. Diese erhöhten Cortisol-Konzentrationen stehen über den MR in Assoziation mit einer Beeinflussung der Glutamat-Signalwege (Popoli et al., 2012) in Gehirnarealen wie dem Hippocampus, der Amygdala und dem PFC (Lowy et al., 1993; Lowy et al., 1995), indem Cortisol am MR bindet und zu einer glutamatergen Aktivierung des NMDA-R führt. Tierstudien konnten hier zeigen, dass ein Anstieg der Cortisol-Konzentration zu einer erhöhten Freisetzung von Glutamat in diesen Gehirnarealen führt (Bagley & Moghaddam, 1997; Moghaddam, 1993; Reznikov et al., 2007; Venero & Borrell, 1999), indem es bei akutem Stress zu einer gesteigerten Bereitstellung von unter anderem NMDA-R an der Postsynapse kommt (Yuen et al., 2009; Yuen et al., 2011).

Der NMDA-R scheint ferner an verschiedenen kognitiven Prozessen involviert zu sein (die Effekte einer NMDA-R Stimulation auf kognitive Prozesse werden im Abschnitt 1.4.2.1 näher erläutert). Daher scheint es möglich, dass Veränderungen in der NMDA-rezeptorvermittelten Signalübertragung mit an den kognitiven Einschränkungen bei stress-assoziierten Erkrankungen, insbesondere der MDD, beteiligt sind (vgl. Peyrovian et al., 2019; Popoli et al., 2012). Diverse Studien haben sechs Modulatoren (D-Serine, D-Cycloserin, D-Alanin, Glyzin, Sarkosin und Rapastinel) identifizieren können, welche an der Glyzin-bindenden Untereinheit des NMDA-R binden und pro-kognitive und antidepressive Effekte haben (detaillierte Ausführung in Review von Peyrovian et al., 2019). So kann beispielsweise eine NMDA-R Stimulation mit D-Cycloserin (DCS) positive Effekte auf Lernen und Gedächtnis haben (Feld et al., 2013; Onur et al., 2010; Scholl et al., 2014). Vor dem Hintergrund, dass eine MR Stimulation zur Glutamatausschüttung und damit zu einer vermehrten Aktivierung des NMDA-R führt, ist es vorstellbar, dass die Gabe

eines MR-Agonisten wie FLU und eine zusätzliche Co-Administration eines NMDA-R-Agonisten wie DCS die positiven Effekte einer einfachen MR Stimulation im Hinblick auf die soziale Kognition (Empathiefähigkeit) deutlich verstärkt.

#### 1.4.2 Wirkungen von D-Cycloserin

D-Cycloserin (DCS) ist ein aus Streptomyceten (z.B. *Streptomyces orchidaceus*, *Streptomyces garyphalus*) gewonnenes Arzneimittel (Hidy et al., 1955; Kuehl Jr et al., 1955), welches seit den späten 1950er Jahren in der antibiotischen Therapie der Tuberkulose eingesetzt wird (Offe, 1988 zitiert nach; Schade & Paulus, 2016). Es zählt zu den Breitbandantibiotika und wird in der Zweitlinientherapie eingesetzt, wenn das *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber anderen Antibiotika resistent ist (Deshpande et al., 2018).

Während DCS niedrig dosiert als Partialagonist an der Glyzin-bindenden Untereinheit des NMDA-R bindet, wirkt es höher dosiert als funktioneller Antagonist am NMDA-R (Lanthorn, 1994; Watson et al., 1990).

Ebenso wurden bereits in den 1950er Jahren erste antidepressive Eigenschaften von DCS beschrieben (Crane, 1959).

##### 1.4.2.1 Effekte einer NMDA-R Stimulation mit DCS auf kognitive Prozesse

Bei näherer Ausführung der Forschungslage hinsichtlich der Effekte einer NMDA-R Stimulation auf kognitive Prozesse lässt sich sagen, dass sowohl Tierstudien als auch Humanstudien überwiegend positive Effekte nach einer Gabe von DCS zeigen konnten. Hierbei sei erwähnt, dass im Folgenden auf Studien eingegangen wird, welche DCS zur NMDA-R Stimulation eingesetzt haben.

Diverse präklinische Studien an Nagetieren mit verschiedenem Versuchsaufbau und verwendeten Tests zur Erhebung der Paradigmen haben dennoch übereinstimmend zeigen können, dass eine Gabe von DCS das Lernen von Aufgaben und die Merkfähigkeit bei den Versuchstieren verbessern konnte (Flood et al., 1992; Monahan et al., 1989; Thompson et al., 1992). Beispielsweise haben Monahan et al. (1989) und Flood et al. (1992) unter Verwendung eines T-Maze nachweisen können, dass sich das räumliche Lernen der Versuchstiere durch DCS verbessert hat. Weiterhin konnten vorteilhafte Effekte auf soziale Aspekte durch eine NMDA-R Stimulation gefunden werden. Exemplarisch wäre dafür eine Studie von Modi and Young (2011)

zu nennen, bei welcher DCS günstige Effekte auf soziale Bindungen und Partnerpräferenz bei den Versuchstieren, vor allem bei den Weiblichen, hatte.

Humanstudien mit gesunden Studienteilnehmern haben ebenfalls nachweisen können, dass eine Stimulation des NMDA-R durch DCS zu einer Verbesserung kognitiver Prozesse führen kann. DCS hat dabei zum einen zu einer Verbesserung des deklarativen Lernens und Gedächtnis geführt (Feld et al., 2013; Onur et al., 2010). Zum anderen konnten durch eine DCS-Gabe günstige Auswirkungen auf die Entscheidungsfindung gesunder Studienteilnehmer beschrieben werden (Scholl et al., 2014). Ferner konnte gezeigt werden, dass sich das Lösen von visuospatialen Aufgaben nach einer DCS-Gabe verbessert hat (Bailey et al., 2007).

Letztlich lässt sich auf Grundlage der aktuellen Forschungslage festhalten, dass DCS den NMDA-R durch dessen Stimulation positiv beeinflusst und zu einer verbesserten Leistung von Kognition und sozialen Fähigkeiten führt.

#### 1.4.2.2 DCS und Depression

Einige wenige Studien haben bisher untersucht, ob und welche therapeutischen Effekte eine DCS-Gabe bei depressiven Patienten hat. Die Ergebnisse sind hierbei heterogen. Interessanterweise konnte DCS in einer mehrwöchigen niedrig dosierten Add-on Gabe (250 mg/d) zu der bereits bestehenden medikamentösen antidepressiven Therapie keine vorteilhaften therapeutischen Effekte zeigen (Heresco-Levy et al., 2006). Demgegenüber konnte gezeigt werden, dass DCS in höherer Dosis (titriert bis 1000 mg/d) ebenfalls als mehrwöchige Add-on Gabe bei mit Antidepressiva behandelten Patienten mit einer MDD antidepressive Wirkungen haben kann und depressionsspezifische Symptome reduzieren kann (Heresco-Levy et al., 2013). Dies lässt vermuten, dass DCS erst in höherer Dosierung antidepressive Effekte hat und somit höhere Dosen DCS notwendig sind, um signifikante Vorteile in der Therapie zu erzielen. Es sollte außerdem erwähnt werden, dass die bisherigen Studien in ihrem Studiendesign DCS stets als Add-on Therapie eingesetzt haben. Die Effekte einer alleinigen Gabe von DCS bei Patienten mit einer MDD wurden bislang noch nicht näher untersucht beziehungsweise sind noch nicht beschrieben worden (Peyrovian et al., 2019).

Seit der Entdeckung pro-kognitiver und antidepressiver Effekte von DCS wurden diverse Studien mit verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt, welche untersucht haben, ob DCS als additive Therapiemöglichkeit krankheitsbezogene Symptome verbessern kann (siehe Reviews Peyrovian et al., 2019; Schade & Paulus, 2016).

## 1.5 Fragestellung

Wie bereits dargelegt wurde, sind stress-assoziierte Erkrankungen durch Störungen in kognitiven Funktionen und in der sozialen Kognition gekennzeichnet. Dies führt häufig zu Beeinträchtigungen in sozialen Interaktionen, was für die Betroffenen als große Belastung empfunden wird. Daher ist es für einen positiven Krankheitsverlauf von großer Bedeutung zu untersuchen, inwieweit man diese Funktionen wieder verbessern kann. Einige Studien konnten bereits darlegen, dass der MR an den Prozessen der kognitiven Funktion und sozialen Kognition involviert ist und eine Stimulation dieses Rezeptors zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann. Allerdings existieren noch zu wenige Daten, um einheitliche Aussagen über die Effekte von FLU treffen zu können. Die hier durchgeführte Studie soll dazu beitragen Erkenntnisse über den Zusammenhang von MR Stimulation auf die Empathiefähigkeit zu untersuchen.

Weiterhin haben Studien zeigen können, dass der NMDA-Rezeptoragonist DCS pro-kognitive und antidepressive Effekte hat (vgl. Peyrovian et al., 2019). Durch eine MR Stimulation kommt es nun zu einer Ausschüttung von Glutamat mit der Folge einer Erhöhung der NMDA-rezeptorvermittelten Signalübertragung. Daher ist es denkbar, dass eine gleichzeitige Stimulation des MR und des NMDA-R synergistische Effekte hat im Vergleich zu einer alleinigen Stimulation der Rezeptoren und es dadurch zu einer stärkeren Verbesserung der kognitiven Funktion und sozialen Kognition kommt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zum einen die bisher gefundenen Effekte von FLU auf die Empathiefähigkeit bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen.

Bislang konnte in unseren Studien eine Verbesserung der kognitiven Funktionen nach einer MR Stimulation mit FLU bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden beschrieben werden (z.B. Hinkelmann et al., 2015; Otte et al., 2015). Diese Studie soll darüber hinaus nun die Untersuchung der Empathie ebenfalls nach einer MR Stimulation anschließen. Zum anderen ist ein sekundäres Ziel der Studie zu untersuchen, ob eine zusätzliche Co-Administration des NMDA-Rezeptoragonisten DCS die positiven Effekte der MR Stimulation verstärken kann. Daraus resultiert folgende Fragestellung:

Was ist der Einfluss der Mineralocorticoid-Rezeptor Stimulation und der NMDA-Rezeptor Stimulation auf soziale Kognition bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden?



Vor dem Hintergrund der bisher bestehenden Studienlage nehmen wir an, dass

1. Eine Einmalgabe von Fludrocortison (MR Stimulation) im Vergleich zu einer Einmalgabe Placebo zu mehr Empathie (MET Computerparadigma) führt.
2. Eine kombinierte Einmalgabe von D-Cycloserin (NMDA-R Stimulation) und Fludrocortison im Vergleich zu einer Einmalgabe von Fludrocortison sowie im Vergleich zu einer Einmalgabe von D-Cycloserin zu mehr Empathie führt.
3. Depressive Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden Beeinträchtigungen in der Empathiefähigkeit zeigen.

## 2 Methoden

Im Folgenden wird zum einen auf die Erhebung der vorliegenden Daten und zum anderen auf das Vorgehen der statistischen Analyse eingegangen. Dabei wurde die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis eingehalten.

### 2.1 Studiendesign

Es wurde eine monozentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Parallelgruppendesign und der Einmalgabe der jeweiligen Medikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer erhielten entweder einmalig die Prüfmedikation 0,4 mg Fludrocortison und/oder 250 mg D-Cycloserin oder ein- beziehungsweise zweimalig die Vergleichsmedikation Placebo. Demnach ergaben sich vier Behandlungsbedingungen: Placebo/Placebo, Fludrocortison/Placebo, Placebo/D-Cycloserin und Fludrocortison/D-Cycloserin. Die Randomisierung erfolgte getrennt für Patienten und Probanden, sodass jeder Bedingung sowohl 29 Patienten, als auch 29 Probanden zugeordnet wurden.

Die Randomisierungsliste wurde erstellt und verwaltet durch die Apotheke der Charité.

### 2.2 Studienpopulation

Zwischen September 2016 und Februar 2019 wurden insgesamt 232 Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 65 Jahre in die Studie eingeschlossen. Dabei enthält die Stichprobe 116 Patienten mit der Diagnose einer Major Depression nach DSM-V und  $\geq 18$  Punkte in der 17-Item-Hamilton Depressionsskala. Jedem dieser Patienten wurde ein gesunder Kontrollproband zugeordnet, dessen Alter, Geschlecht und Bildungsniveau möglichst übereinstimmte. Diese Parallelisierung diente dazu, dass sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Variablen ergaben.

Weiterhin galten für alle Studienteilnehmer neben den Einschlusskriterien (Tabelle 2) folgende Ausschlusskriterien (Tabelle 3). Demnach durften die Studienteilnehmer an keinen schwerwiegenden, somatischen Erkrankungen leiden. Insbesondere somatische Erkrankungen, die die HHN-Achse betreffen, wie beispielsweise Morbus Addison oder Morbus Cushing. Ferner durften die Studienteilnehmer, neben der Major Depression in der Gruppe der Patienten, keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen aufweisen. Es durfte keine psychotrope Medikation innerhalb der letzten fünf Tage eingenommen werden und die Studienteilnehmer durften

innerhalb der letzten sechs Monate nicht unter einer Substanzmittelabhängigkeit, ausgenommen Nikotin, leiden oder Substanzmittel missbrauchen. Bei einer bekannten Unverträglichkeit gegen die Studienmedikation war eine Studienteilnahme nicht möglich, ebenso wie bei Leber- und Nierenwerten außerhalb der Normgrenzen. Der systolische Blutdruck sollte nicht außerhalb von 90 und 140 mmHg, der diastolische Blutdruck nicht außerhalb von 50 und 90 mmHg und die Herzfrequenz sollte im Bereich von 50 bis 90 Schlägen pro Minute liegen. Eine Schwangerschaft oder Stillzeit musste ausgeschlossen werden.

Alle Studienteilnehmer wurden im Vorfeld über den Hintergrund, das Ziel, den Ablauf, den Inhalt, die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und möglichen Risiken der Studie aufgeklärt. Zudem bekamen sie 24 Stunden Zeit und die Möglichkeit Fragen jeglicher Art zu stellen, bevor sie ihre schriftliche Einwilligung für eine Studienteilnahme gegeben haben. Die Studienteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100 Euro.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte im Vorfeld auf unterschiedliche Weise. Neben Aushängen in Universitäten und Supermärkten wurden die Studienteilnehmer durch Online Werbung im Intranet der Charité und über das Internet rekrutiert. Einige Teilnehmer konnten über die Probandendatenbank der Arbeitsgruppe eingeschlossen werden, wobei hier darauf geachtet wurde, dass diese nicht schon bereits an Studien teilgenommen hatten, die dieselben Paradigmen untersuchten.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme

---

### **Einschlusskriterien**

---

#### **Für alle Teilnehmer:**

- Einwilligungsfähigkeit
- durchgeführte Aufklärung und schriftliche Einwilligung
- Gesunde Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren
- effektive Kontrazeption bei Frauen (definiert als Pearl Index  $< 1$ ), bzw. glaubhafte Abstinenz von heterosexuellen Kontakten oder Frauen mit postmenopausalem Status (Amenorrhoe über mindestens 12 Monate ohne alternativen Grund)

#### **Nur für Patienten**

- Diagnose Major Depression nach DSM-5 & 18 Punkte oder mehr in der 17-Item-Hamilton Depressionsskala (Hamilton, 1960).
-

Tabelle 3: Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme

---

**Ausschlusskriterien**


---

**Für alle Teilnehmer:**

- Vorliegen einer Hypokaliämie (Kaliumdefizit)
  - Vorliegen aktueller Schwangerschaft oder Stillzeit
  - Vorliegen von Herz-Kreislauf-Problemen (kardiale Insuffizienz)
  - Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
  - Personen, die vom Prüfer, Sponsor oder der Prüfstelle abhängig sind
  - Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation
  - fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten im Rahmen der klinischen Prüfung
  - Personen deren Laborwerte die folgenden Zulässigkeitsgrenzen nicht erfüllen (Aspartat- Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)  $< 2 \times$  obere Normgrenze [upper limit of normal; ULN], Kreatinin  $< 1,5 \times$  untere Normgrenze [lower limit of normal; LLN])
  - Personen, deren systolischer Blutdruck außerhalb 90 und 140 mmHg, der diastolische Blutdruck außerhalb 50 und 90 mmHg und deren Herzfrequenz außerhalb 50 und 90 pro Minute liegt
  - Personen, die beim Screening kardiale Funktionseinschränkungen im EKG aufweisen (ausgenommen: AV-Block 1.Grades)
  - Teilnahme an jeglicher medikamentös-interventioneller klinischer Studie innerhalb des letzten Monates oder während der gesamten Studiendauer
- 

## 2.3 Studienablauf

Nach der Durchführung eines Telefonscreenings zur Vorabüberprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurden mit den Studienteilnehmern jeweils zwei Termine vereinbart. Beide Termine fanden an der Charité Campus Benjamin Franklin statt. Der erste Termin, die Screening-Visite, diente der Eingangsuntersuchung und dauerte circa eineinhalb Stunden. Hierbei wurde eine ausführliche Anamnese zur Erfassung der medizinischen Vorgeschichte erhoben. Es wurde ebenfalls ein strukturiertes klinisches Interview für DSM V (SKID) zur Diagnostik psychischer Störungen durchgeführt. Die Hamilton Depressions Scale (HAMD) als Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung einer Depression und ihres Schweregrades und das Beck-Depressions-Inventar (BDI) als Selbstbeurteilungsinstrument wurden ebenfalls zur

Diagnostik eingesetzt. Zudem wurde eine körperliche Untersuchung zum Ausschluss relevanter Erkrankungen mit besonderem Fokus auf neurologische Auffälligkeiten durchgeführt, Blutdruck und Puls gemessen und eine Elektrokardiographie (EKG) zum Ausschluss kardialer Funktionseinschränkungen geschrieben. Des Weiteren erfolgte eine umfangreiche Labordiagnostik mit Bestimmung eines großen und kleinen Blutbildes, inklusive der Elektrolyte, des C-reaktiven Proteins, der Leberwerte (Gamma-GT, AST, ALT), des Kreatinins, der Glucose und bei weiblichen Teilnehmerinnen beta-HCG zum Ausschluss einer Schwangerschaft. Die Teilnehmer erhielten zum einen eine Pseudonomisierungsnummer und zum anderen eine Randomisierungsnummer, so dass sie unverwechselbar gekennzeichnet waren.

Am zweiten Termin, der Behandlungs-Visite, fand die eigentliche Testung über sechseinhalb Stunden statt. Die Teilnehmer wurden um 11:30 Uhr im Foyer der Klinik abgeholt und in den Testraum gebracht. Dort wurde zunächst das aktuelle Befinden mithilfe einer Visual Analogue Mood Scale (VAMS) erfasst. Weitere Messungen des subjektiven Befindens fanden nach zwei Stunden (13:50 Uhr) und nach sechs Stunden (17:50) statt. Kurz danach, um 11:55, erfolgte die erste Blutdruck und Puls Messung, sowie die erste Abgabe von zwei Speichelproben. Hierfür wurden die Studienteilnehmer gebeten ungefähr eine Minute auf einer Salivette zu kauen. Von diesem Zeitpunkt an wurde stündlich der Blutdruck und Puls gemessen, wie auch zu jedem dieser Messzeitpunkte jeweils eine Speichelprobe abgegeben (12:55 Uhr, 13:55 Uhr, 14:55 Uhr, 15:55 Uhr, 16:55 Uhr, 17:55 Uhr).

Um 12:00 Uhr erhielten die Studienteilnehmer das erste Prüfpräparat, entweder 0,4 mg Fludrocortison oder Placebo, in Tablettenform. Eine Stunde später, um 13:00 Uhr, erhielten sie 250 mg D-Cycloserin oder Placebo, ebenfalls in Tablettenform.

Um 16:00 Uhr durchlief jeder Studienteilnehmer dieselben vier Computertests, mit denen die zu untersuchenden Parameter erhoben werden konnten. Hierbei wurde die für die Studie relevante Empathiefähigkeit als Element der sozialen Kognition mithilfe des MET erfasst. Dieser Computertest wird in 2.4.2 detailliert beschrieben. Es wurden daneben noch der Dot-Probe Test, der WinEmo-Test und der Virtual Morris Water Maze Test durchgeführt, die der Vollständigkeit wegen genannt wurden und auf die im Weiteren nicht näher eingegangen wird. Die Computertests dauerten in der Regel eine Stunde.

Nach der letzten Messung von Blutdruck und Puls und der Entnahme einer Speichelprobe wurden die Studienteilnehmer entlassen. Der Studienablauf ist in Abbildung 2 skizziert. Während der gesamten Testung wurden die Studienteilnehmer gebeten, bis auf Wasser, nüchtern

zu bleiben und nicht zu rauchen. Den Teilnehmern war in der testfreien Zeit freigestellt, womit sie sich beschäftigten, ihnen wurden Bücher, DVDs und ein Computer mit Internetzugang zur Verfügung gestellt. Einzige Voraussetzung war, dass sie sich dreißig Minuten vor den Computertests sich nicht mehr am Computer beschäftigten.

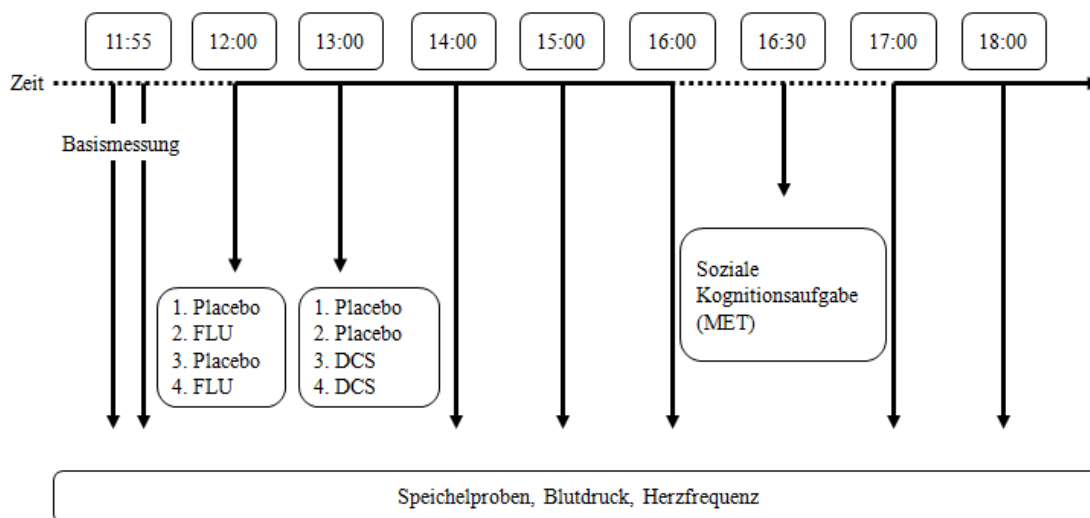


Abbildung 2: Schematische Übersicht über den Studienverlauf. DCS = *D-Cycloserin*, FLU = *Fludrocortison*, MET = *Multifaceted Empathy Test*

## 2.4 Erfassung der Studiendaten

Die Studie wurde von dem Forschungsmodul „Stresserkrankungen und affektive Störungen“ der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité unter Finanzierung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) durchgeführt (OT 209/7-1). Ein positives Votum zur Studie durch die Ethikkommission des Landes Berlin vom 11.08.2016 lag vor (Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, 16-0031-EK 11).

### 2.4.1 Physiologische Stressreaktion

#### 2.4.1.1 Blutdruck und Puls

Die stündlichen Messungen des systolischen, diastolischen Blutdruckes und des Pulses erfolgte mithilfe eines automatischen Oberarm-Blutdruckmessgerätes der Firma bosco, BOSCH+SOHN Germany (Modell: bos medicus uno). Die Messungen wurden nach fünf Minuten ruhigen Sitzens

in entspannter Sitzhaltung mit Messpunkt in Herzhöhe durchgeführt.

#### 2.4.1.2 Cortisol- und Blutanalyse

Die Daten für die Erhebung der neurobiologischen Stressreaktion wurden anhand der acht Speichelproben pro Studienteilnehmer gemessen. Aus diesen Speichelproben ließ sich die Konzentration des freien Cortisols bestimmen. Die Salivetten® (SARSTEDT) wurden bis zur Auswertung bei -80°C gelagert und daraufhin im neurobiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, verarbeitet. Das freie Cortisol wurde mithilfe eines homogenous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET) Immunassays analysiert, das auf einem Anti-Cortisol-Antikörper basiert. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient lag bei unter 8%, der Inter-Assay-Koeffizient lag bei unter 10%. Die Grenze zur Bestimmung des freien Cortisols lag bei 0,2 nM. Für eine detaillierte Beschreibung des Analyseverfahrens siehe Duesenberg et al. (2016).

Wegen technischer Probleme bei den Analysen im Labor konnten die laborchemischen Daten von zwei Studienteilnehmern nicht ausgewertet werden.

Eine einmalige Blutentnahme fand am Tag der Screening-Visite statt. Die Blutproben wurden im Labor Berlin Charité Vivantes GmbH analysiert.

Nach der Analyse wurden alle Proben vernichtet. Die erhobenen Daten wurden aus Datenschutzgründen entsprechend des Pseudonyms und der Randomisierungsnummer in pseudonymisierter Form in einer Datenbank abgelegt.

## 2.4.2 Computerparadigma

In dieser Studie wurde, wie auch in den bisherigen Studien dieser Arbeitsgruppe (z.B. Duesenberg et al., 2016; Wingefeld et al., 2014) eine abgewandelte Version (Dziobek et al., 2008; Hurlemann et al., 2010; Ritter et al., 2011) des MET verwendet. Mithilfe des MET konnte die kognitive und emotionale Empathie erfasst werden, indem dem Studienteilnehmer 30 Bilder von Menschen in stark emotionalen Situationen gezeigt wurden (vgl. Abbildung 3). Zur Erfassung der kognitiven Empathie wurden die Studienteilnehmer gebeten aus vier Antwortmöglichkeiten zu wählen, in welchem mentalen Zustand sich die Person in dem jeweiligen Bild befindet („Wie fühlt sich diese Person?“). Für die Messung der emotionalen Empathie wurden die Studienteilnehmer gebeten anzugeben, wie stark sie mit diesen Personen im Bild („Wie sehr fühlen Sie mit der Person?“) mitfühlen. Dabei wurde ihnen die Likert-Skala präsentiert, die von eins (gar nicht) bis neun (sehr) reichte. Die Bilder wurden in sechs Blöcken zu je zehn Bildern präsentiert, angefangen mit einem Block zur kognitiven Empathie. Danach folgten abwechselnd Blöcke zur emotionalen und kognitiven Empathie, sodass zu jedem der 30 Bilder Ergebnisse für die kognitive und emotionale Empathie gewonnen werden konnten. Diese Ergebnisse stellten sich in Scores dar, für die kognitive Empathie reichte dieser von 0 bis 30 und für die emotionale Empathie von 30 bis 270.



Abbildung 3: Darstellung der Empathie im Multifaceted Test. *Exemplarische Darstellung der kognitiven Empathie (links) und emotionalen Empathie (rechts).*



### 2.4.3 Fragebögen

#### 2.4.3.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein 21-Items umfassendes Selbstbeurteilungsinstrument, das die Schwere einer aktuellen depressiven Symptomatik erfasst. Jedes dieser Items stellt ein Depressions-spezifisches Symptom dar. Für jedes dieser Items gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die in ihrer Schwere der Symptome zunehmen und der Betroffene soll die Antwort auswählen, die sein aktuelles Befinden am ehesten beschreibt. Die Items beziehen sich auf die Symptome traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklage, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust. Die Antworten werden mit 0-3 Punkten gewertet, sodass sich ein BDI-Summenwert zwischen 0 und 63 ergibt (Schaipp, 2001).

#### 2.4.3.2 Hamilton-Depressionsskala (HAMD)

Die Hamilton Depressionsskala ist ein Fremdbeurteilungsinstrument, das die Schwere einer aktuellen Depression einschätzt und 21 depressionstypische Symptome erfasst. Die Originalarbeit von Hamilton (1960) umfasst 17 Fragen, allerdings gibt es mittlerweile auch Skalen mit bis zu 21 Fragen (In der vorliegenden Studie wurde die 17-Items Hamilton Depressionsskala verwendet.). All diesen Skalen liegen folgende Items zugrunde: depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische und somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome. Für jedes dieser Items gibt es eine drei bis fünfstufige Antwortskala. Grundlage für die Einschätzung der Symptome ist ein circa dreißig minütiges Interview mit dem Betroffenen, bei welchem die einzelnen Fragen mit jeweiligen Kurzbeschreibungen für die einzelnen Antwortabstufungen durchgegangen werden. Schließlich ergibt sich ein Gesamtscore, der von 0 bis 66 reicht. Je höher der Gesamtscore ist, desto schwerer wird die Depression beurteilt. Nach aktueller S3-Leitlinie (DGPPN et al., 2015) gilt die Einteilung: keine Depression

beziehungsweise klinisch remittierend bei 0-8 Punkten, eine leichte Depression bei 9-16 Punkten, eine mittelschwere Depression bei 17-24 Punkten und eine schwere Depression bei  $\geq 25$  Punkten (Hamilton, 1960).

#### 2.4.3.3 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-V (SKID-I)

Das SKID ist ein diagnostisches Messinstrument, welches der Erhebung psychischer Störungen dient. Es bezieht sich auf das von der Amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft veröffentlichte Klassifikationssystem, das Diagnosemanual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), welches die psychiatrischen Erkrankungen auf fünf Achsen erfasst. Mit SKID-I können psychische Störungen nach Achse I in einem strukturierten Interview erfasst werden, die in verschiedene Sektionen eingeteilt werden. Dazu zählen affektive Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und psychotische Störungen. Zudem können durch angegebene Kodierungsmöglichkeiten die Achse III (Körperliche Störungen) und die Achse V (psychosoziales Funktionsniveau) beurteilt werden. Die Durchführungszeit von SKID-I liegt bei durchschnittlich 60 Minuten (Wittchen et al., 1997).

## 2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse und Graphiken wurde das Programm IBM SPSS Statistics © (Version 25) verwendet.

Bei Verletzung der Voraussetzung der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade vorgenommen. Bei der Bestimmung der Signifikanzniveaus wurde angenommen, dass ein  $p$ -Wert  $\leq .05$  statistisch signifikant ist.

Die demographischen Daten wurden mithilfe von Pearsons  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen und mittels Students  $t$ -Test für kontinuierliche Daten berechnet.

Die Analyse der physiologischen Stressreaktion (Blutdruck, Puls, Cortisol) wurde mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung ( $4 \times 2 \times 7$ - und  $4 \times 2 \times 8$ - mixed ANOVA) mit den Zwischensubjektfaktoren Behandlungsbedingung (Placebo, FLU, DCS und FLU+ DCS), Gruppe (depressive Patienten und gesunde Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt (MZP) berechnet. Alle nicht normal verteilten Daten wurden log-transformiert. Wegen technischer Probleme bei den Analysen im Labor konnten die laborchemischen Daten von zwei Studienteilnehmern nicht ausgewertet werden. Hierbei handelte es sich um Cortisol-

Einzelmesswerte und nicht um die gesamten Daten dieser betroffenen Studienteilnehmer. Um einen Datenverlust zu vermeiden, wurden diese durch eine Mittelwertimputation (Mittelwert der vorherigen und nachfolgenden Messzeitpunkte) ersetzt.

Die kognitive und emotionale Empathie wurde jeweils mit separaten ANOVAs mit den Faktoren Gruppe (depressive Patienten und gesunde Kontrollen), MR Stimulation (FLU-Gabe und keine FLU-Gabe) und NMDA-R Stimulation (DCS-Gabe und keine DCS-Gabe) analysiert. Um einen Fehler erster Art bei multiplen Tests zu vermeiden, wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen. Als Post-Hoc Tests verwendeten wir entsprechend independent *t*-tests oder paired sample *t*-tests.

Weiterhin kann bei der Empathie zwischen positiven und negativen Valenzen unterschieden werden. Die Analyse erfolgte mit mixed ANOVAs mit den Zwischensubjektfaktoren Gruppe (depressive Patienten und gesunde Kontrollen), MR Stimulation (FLU-Gabe und keine FLU-Gabe) und NMDA-R Stimulation (DCS-Gabe und keine DCS-Gabe) und dem Innersubjektfaktor Valenzen (positive und negative Valenzen).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobencharakteristik

Tabelle 4: Stichprobencharakteristik

	Gesunde Kontrollen	Depressive Patienten	Statistik
Teilnehmeranzahl (Weiblich/Männlich)	116 (91/25)	116 (91/25)	
Alter ( <i>M/SD</i> )	34.9 (13.2)	34.7 (13.3)	$t_{230} = 0.1,$ $p = 0.90$
Schuljahre ( <i>M/SD</i> )	12.1(1.3)	11.8 (1.3)	$t_{230} = 1.6,$ $p = 0.12$
BMI ( <i>M/SD</i> )	23.5 (3.4)	24.0 (4.3)	$t_{230} = -0.9,$ $p = 0.36$
Raucher (ja/nein)	14/112	30/86	$\chi^2 = 7.2,$ $p < 0.01$
Einnahme oraler Kontrazeptiva (ja/nein)	19/72	19/21	
BDI ( <i>M/SD</i> )	1.4 (1.8)	25.7 (8.3)	$t_{125} = -30.8,$ $p < 0.001$
HAMD ( <i>M/SD</i> )	1.6 (1.3)	21.5 (3.4)	$t_{149} = -58.7,$ $p < 0.001$

Die Gruppe der MDD Patienten und die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, der Anzahl der besuchten Schuljahre und des BMI. Insgesamt war die Anzahl weiblicher Teilnehmer im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern in beiden

Gruppen höher. Es fanden sich doppelt so viele Raucher bei den MDD Patienten als bei den gesunden Kontrollprobanden, allerdings gab es gruppenübergreifend mehr Nichtraucher als Raucher. Wie zu erwarten hatten die MDD Patienten höhere Werte im BDI und HAMD (vgl. Tabelle 4).

### 3.2 Ergebnisse der physiologischen Stressreaktion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Analyse der physiologischen Stressreaktion- Blutdruck, Puls, Cortisol im Speichel- dargestellt.

#### 3.2.1 Systolischer Blutdruck

Die Analyse des systolischen Blutdrucks zeigte weder einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Behandlungsbedingung ( $p > 0.05$ ), noch einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $p > 0.05$ ). Es zeigte sich allerdings ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ( $F_{(5, 1150)} = 43.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.16$ ). Der systolische Blutdruck nahm im Laufe des Testzeitraumes in beiden Gruppen und unabhängig von der Behandlungsbedingung zu (Abbildung 4).

Zudem konnte eine signifikante Interaktion Behandlungsbedingung x Messzeitpunkt gezeigt werden ( $F_{(15, 1150)} = 2.4, p < 0.01, \eta^2 = 0.31$ ). Demzufolge kam es innerhalb jeder der vier Behandlungsbedingungen zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks über den Testzeitraum hinweg (Abbildung 5). Alle weiteren Interaktionen lieferten keine signifikanten Ergebnisse (alle  $ps > 0.05$ ).

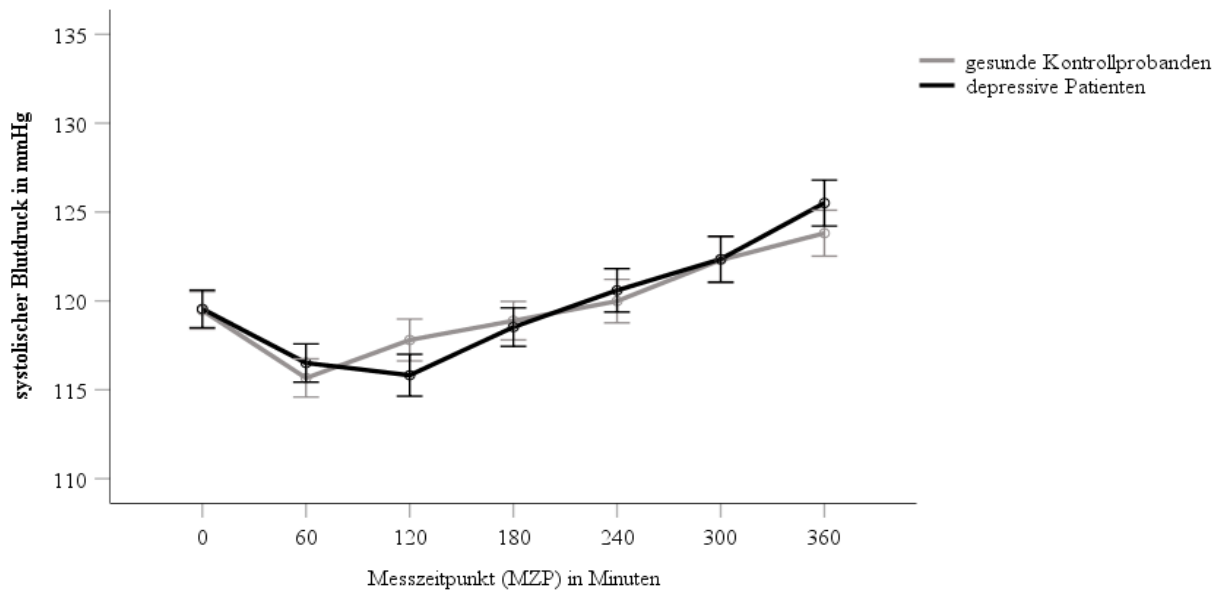


Abbildung 4: Systolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Gruppen unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Der systolische Blutdruck nahm im Laufe des Testzeitraumes in beiden Gruppen und unabhängig von der Behandlungsbedingung zu.*

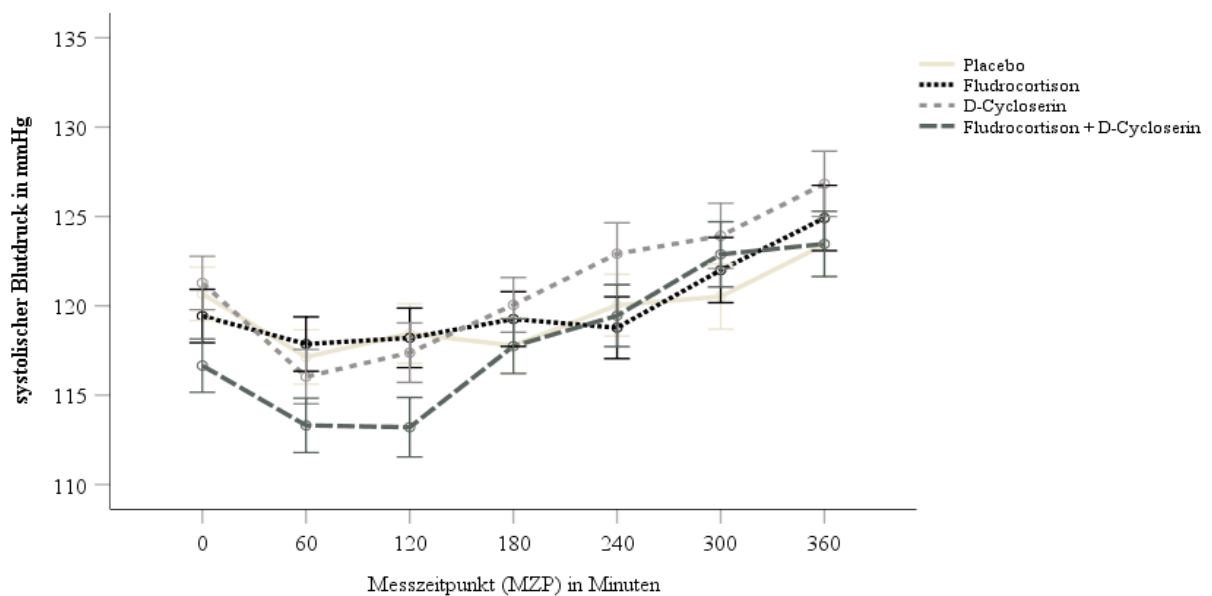


Abbildung 5: Systolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung unabhängig von der Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Der systolische Blutdruck stieg in jeder der vier Behandlungsbedingungen im Laufe des Testzeitraumes unabhängig von der Gruppe.*

### 3.2.2 Diastolischer Blutdruck

Die Analyse des diastolischen Blutdrucks ergab weder einen signifikanten Haupteffekt der Behandlungsbedingung ( $p > 0.05$ ), noch einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $p > 0.05$ ). Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ( $F_{(15, 1205)} = 44.6, p < 0.001, \eta^2 = 0.17$ ). Demnach stieg der diastolische Blutdruck im Laufe des Testzeitraumes unabhängig von der Behandlungsbedingung und Gruppe an (Abbildung 6).

Zusätzlich konnte eine signifikante Interaktion Behandlungsbedingung x Messzeitpunkt gefunden werden ( $F_{(16, 1205)} = 2.9, p < 0.001, \eta^2 = 0.37$ ). Dies zeigt, dass es in jeder der vier Behandlungsbedingungen zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks über den Testzeitraum hinweg kam (Abbildung 7). Alle weiteren Interaktionen lieferten keine signifikanten Ergebnisse (alle  $ps > 0.05$ ).

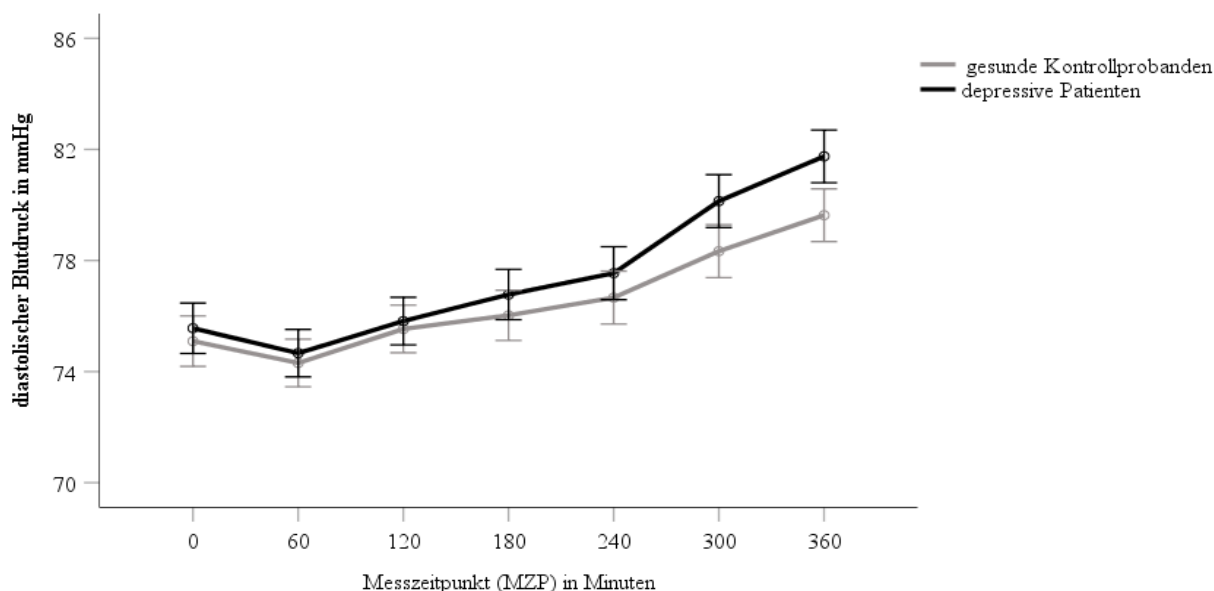


Abbildung 6: Diastolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Gruppen unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Der diastolische Blutdruck nahm im Laufe des Testzeitraumes in beiden Gruppen und unabhängig von der Behandlungsbedingung zu.*

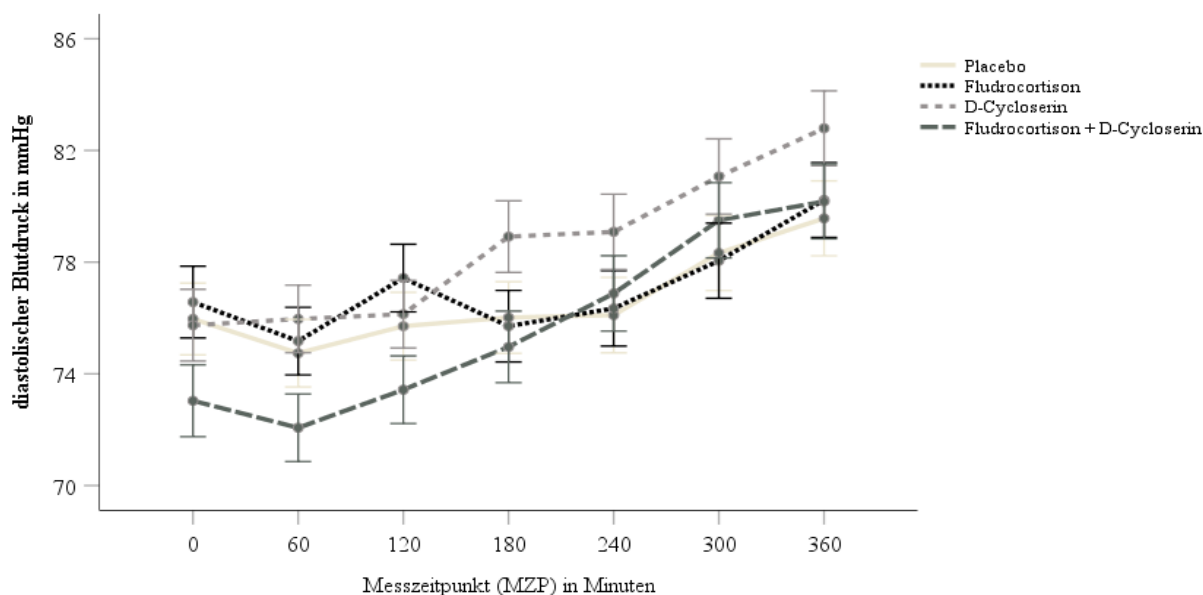


Abbildung 7: Diastolischer Blutdruck innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung unabhängig von der Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Der diastolische Blutdruck stieg in jeder der vier Behandlungsbedingungen im Laufe des Testzeitraumes unabhängig von der Gruppe.*

### 3.2.3 Puls

Die Analyse des Pulses zeigte keinen Haupteffekt der Behandlungsbedingung ( $p > 0.05$ ). Es ergab sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt sowohl der Gruppe ( $F_{(1, 224)} = 15.4, p < 0.001, \eta^2 = 0.06$ ) mit höheren Puls-Werten in der Gruppe der depressiven Patienten, als auch ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ( $F_{(4, 1025)} = 188.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.46$ ) (Abbildung 8).

Darüber hinaus fand sich eine signifikante Interaktion Behandlungsbedingung x Gruppe ( $F_{(3, 224)} = 2.9, p < 0.05, \eta^2 = 0.04$ ). Somit zeigten depressive Patienten bei der alleinigen FLU-Gabe (FLU/Placebo-Bedingung) höhere Puls-Werte im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden (Abbildung 9).



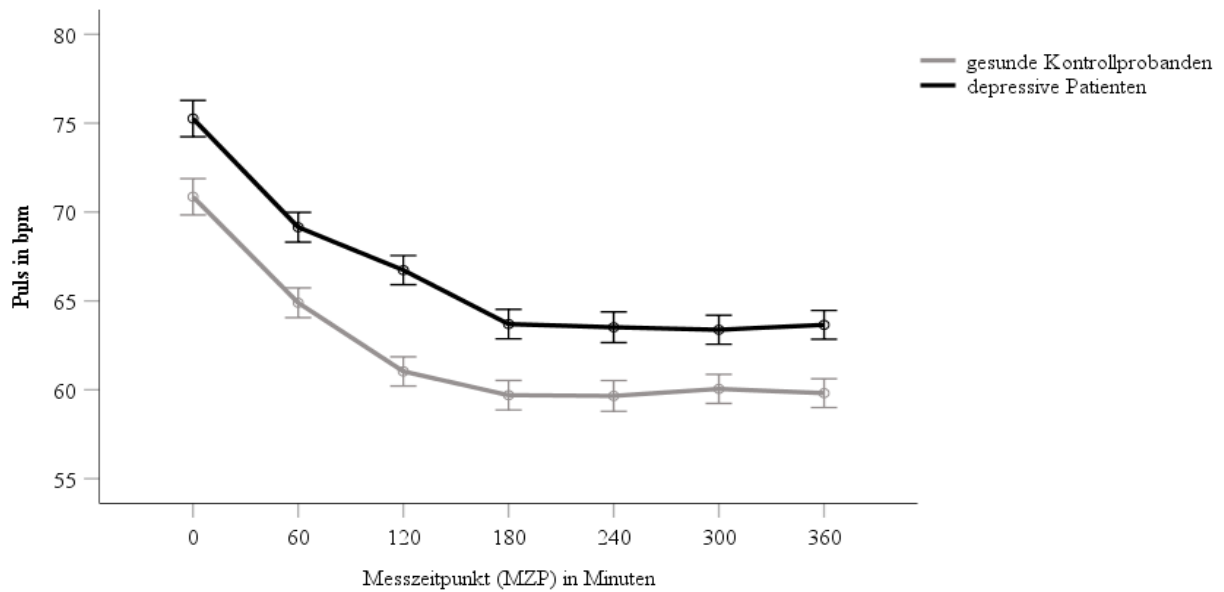


Abbildung 8: Puls innerhalb der jeweiligen Gruppe unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Depressive Patienten zeigten unabhängig von der Behandlungsbedingung zu jedem Zeitpunkt einen höheren Puls im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Zudem sank der Puls in beiden Gruppen während des Testzeitraumes.*

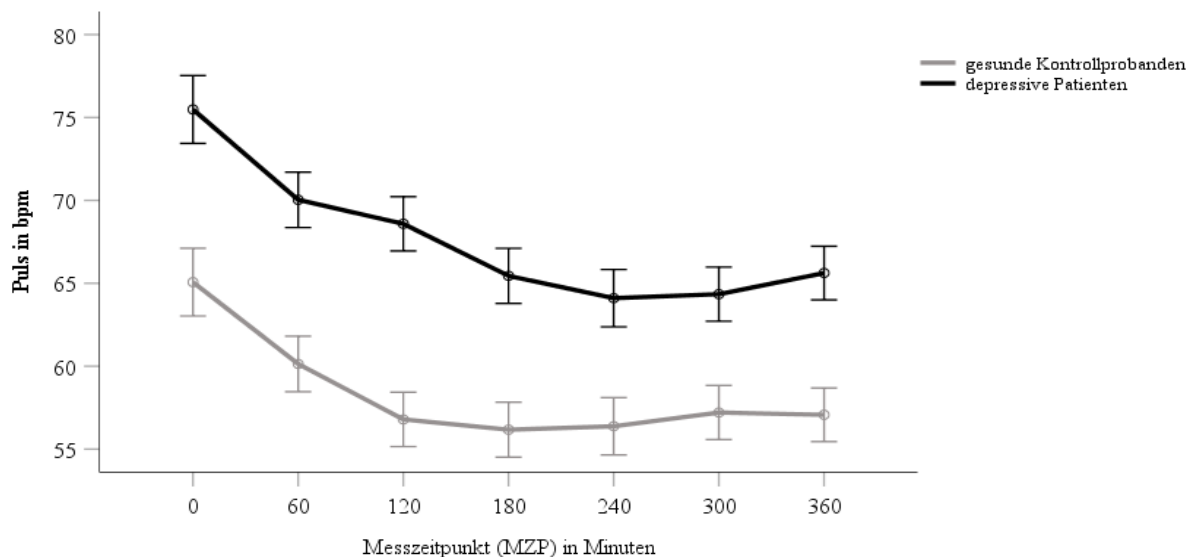


Abbildung 9: Puls innerhalb der jeweiligen Gruppe in der FLU-Bedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Depressive Patienten zeigten bei der alleinigen FLU-Gabe zu jedem Zeitpunkt einen höheren Puls im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.*

### 3.2.4 Cortisol

Die Auswertung der Speichelproben ergab einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $F_{(1,222)} = 4.0, p < 0.05, \eta^2 = 0.02$ ). Demnach zeigten depressive Patienten unabhängig von der Behandlungsbedingung und dem Messzeitpunkt höhere Cortisol-Konzentrationen als die gesunden Kontrollprobanden (Abbildung 10). Weiterhin konnten sowohl ein signifikanter Haupteffekt der Bedingung ( $F_{(3, 222)} = 4.8, p < 0.01, \eta^2 = 0.06$ ), als auch ein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ( $F_{(3, 696)} = 266.2, p < 0.001, \eta^2 = 0.55$ ) gefunden werden. Dies verdeutlicht zum einen, dass die Behandlungsbedingung einen wesentlichen Einfluss auf die Cortisol-Konzentration hat und zum anderen, dass es zu einem kontinuierlichen Absinken der Cortisol-Konzentration in beiden Gruppen über die Messzeitpunkte hinweg kam.

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Interaktion Behandlungsbedingung x Messzeitpunkt ( $F_{(9, 696)} = 11.0, p < 0.001, \eta^2 = 0.13$ ). Post-Hoc-Tests ergaben verringerte Cortisol-Konzentrationen in beiden FLU-Bedingungen im Vergleich zur Placebo-Bedingung und DCS/Placebo-Bedingung (alle  $ps > 0.05$ ). Somit wurde die Cortisol-Ausschüttung über den Testzeitraum sowohl in der Gruppe der depressiven Patienten, als auch in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden durch die Gabe von FLU unterdrückt (Abbildung 11 und Abbildung 12).

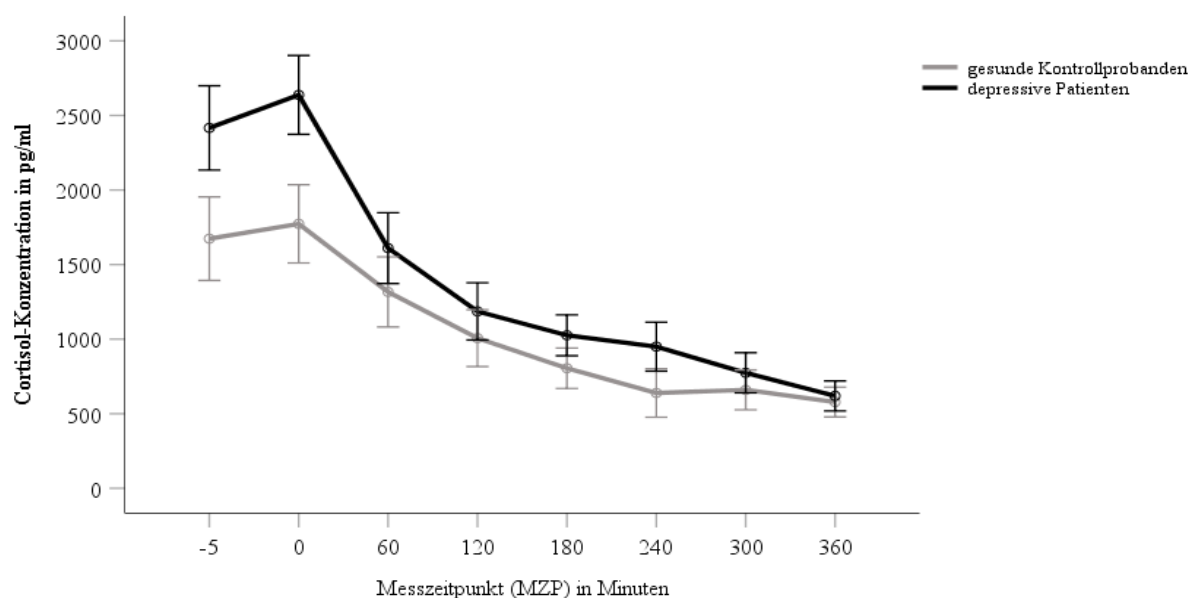


Abbildung 10: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit unabhängig von der Behandlungsbedingung zu den verschiedenen Messzeitpunkten. . *Depressive Patienten zeigen unabhängig von der Behandlungsbedingung zu jedem Zeitpunkt eine höhere Cortisol-Konzentration im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.*

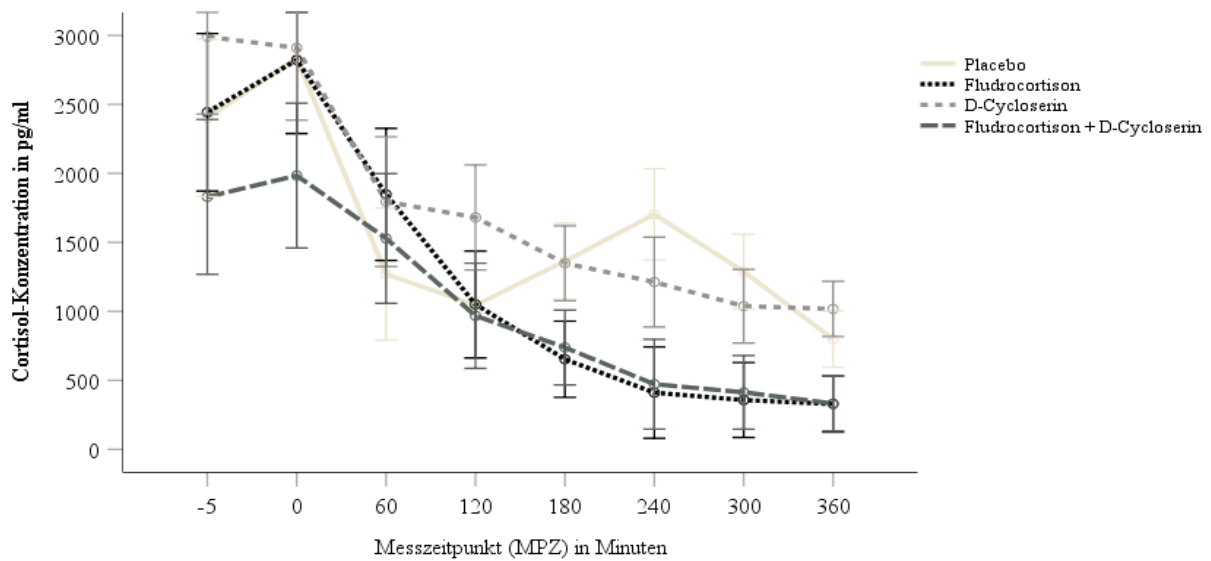


Abbildung 11: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung in der Gruppe der depressiven Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Es zeigten sich in der Gruppe der depressiven Patienten in beiden FLU-Bedingungen eine Verringerung der Cortisol-Konzentration.*

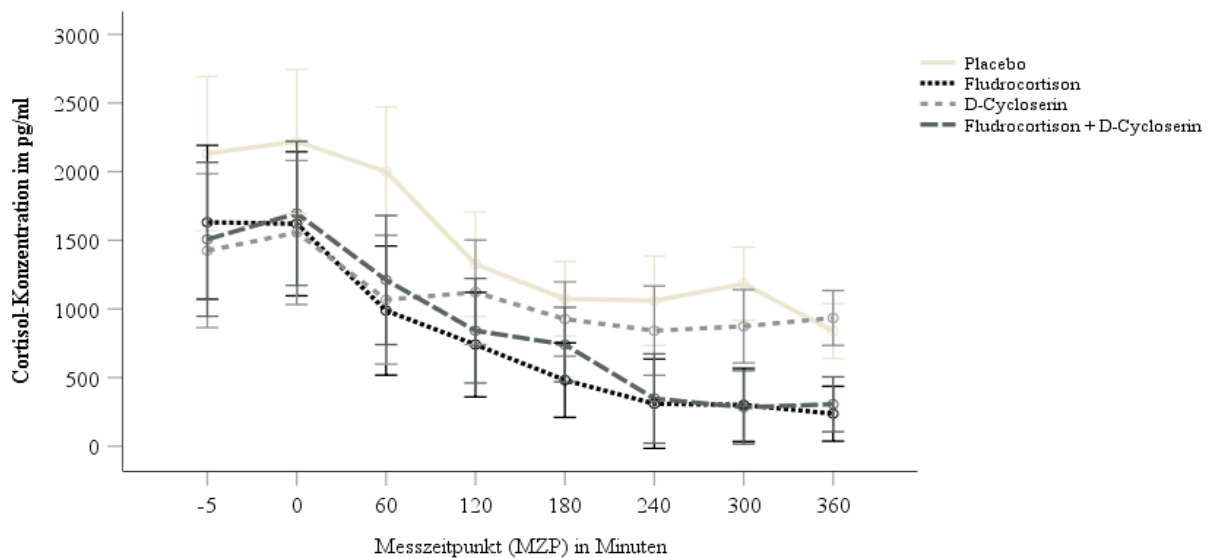


Abbildung 12: Cortisol-Konzentration innerhalb der jeweiligen Behandlungsbedingung in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

*Es zeigten sich in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden in beiden FLU-Bedingungen eine Verringerung der Cortisol-Konzentration.*

### 3.3 Ergebnisse der Empathiefähigkeit: MET

#### 3.3.1 Kognitive Empathie

Für die kognitive Empathie ergab sich kein Haupteffekt Gruppe ( $F_{(1,224)} = 0.03, p = .87, \eta^2 = 0.00$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt FLU ( $F_{(1,224)} = 9.44, p < .01, \eta^2 = 0.04$ ). Demnach kam es unter einer FLU-Gabe zu mehr kognitiven Empathie im Vergleich zu keiner Gabe von FLU (Abbildung 13). Weiterhin konnte sowohl ein signifikanter Haupteffekt DCS ( $F_{(1,224)} = 4.48, p < .05, \eta^2 = 0.02$ ), als auch eine signifikante Interaktion Gruppe x DCS ( $F_{(1,224)} = 4.84, p < .05, \eta^2 = 0.02$ ) gefunden werden.

Post-Hoc-Test zeigten, dass DCS nur bei depressiven Patienten zu weniger kognitiven Empathie führte als depressive Patienten, die kein DCS bekommen haben ( $t_{(144)} = 2.8, p < .01$ ) (Abbildung 14). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion FLU x DCS ( $F_{(1,224)} = 0.5, p < .48, \eta^2 = 0.002$ ), sodass eine MR Stimulation mit einer zusätzlichen Co-Stimulation des NMDA-R keine signifikanten Effekte auf die kognitive Empathie hatte.

Bei Untersuchung der Valenzen für die kognitive Empathie ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (alle  $ps > .05$ ).

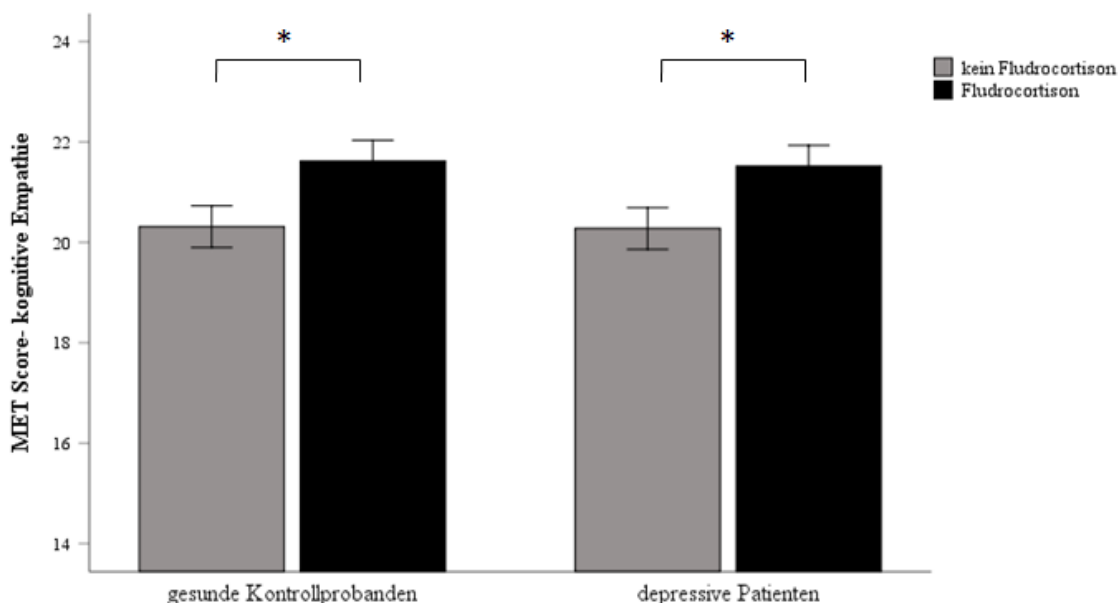


Abbildung 13: Kognitive Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer Fludrocortison-Gabe (MR Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

*\*Nach einer MR Stimulation mit Fludrocortison zeigten sich bessere Scores für die kognitive Empathie in beiden Gruppen.*

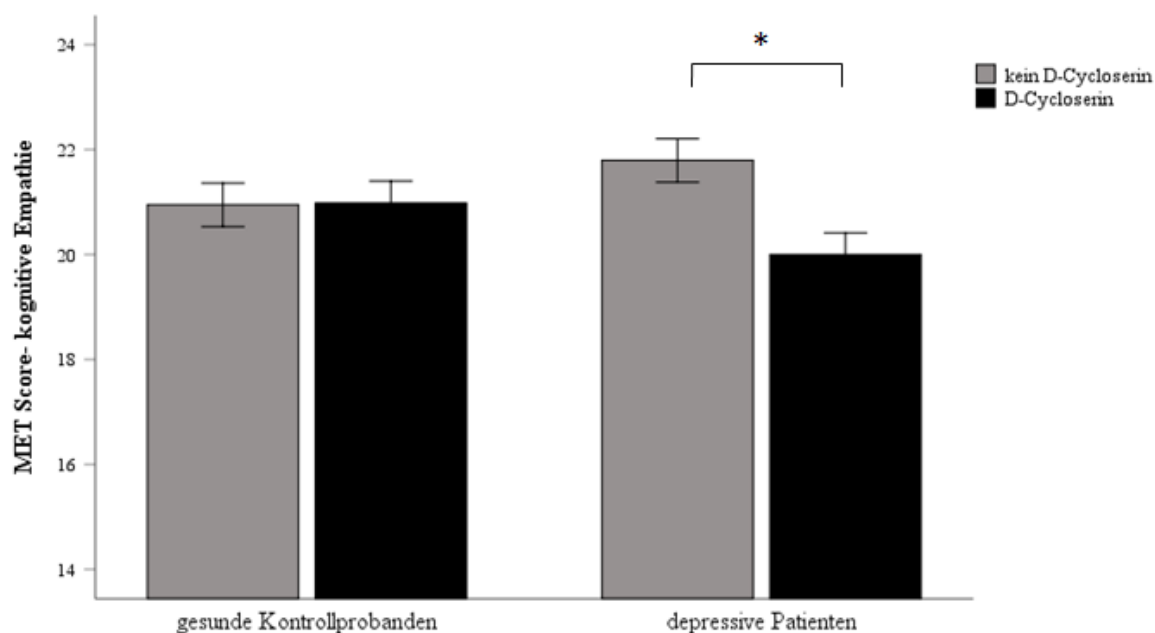


Abbildung 14: Kognitive Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer D-Cycloserin-Gabe (NMDA-R Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

*\*Nach einer NMDA-R Stimulation mit D-Cycloserin zeigten sich schlechtere Scores für die kognitive Empathie bei den depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.*

### 3.3.2 Emotionale Empathie

Bezüglich der emotionalen Empathie zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Gruppe ( $F_{(1,224)} = 6.84$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = 0.03$ ). Hier zeigten depressive Patienten weniger emotionale Empathie im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Weder der Haupteffekt FLU ( $F_{(1,224)} = 0.01$ ,  $p = .94$ ,  $\eta^2 = 0.00$ ) noch der Haupteffekt DCS ( $F_{(1,224)} = 0.02$ ,  $p = .89$ ,  $\eta^2 = 0.00$ ) erwiesen sich als signifikant (Abbildung 15 und Abbildung 16). Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse bei den weiteren Interaktionen (alle  $ps > .05$ ). Die Interaktion FLU x DCS zeigte sich ebenfalls nicht signifikant ( $F_{(1,224)} = 0.2$ ,  $p = .63$ ,  $\eta^2 = 0.001$ ), sodass auch hier eine kombinierte Stimulation des MR und des NMDA-R keine signifikanten Effekte auf die emotionale Empathie hatte.

Die sekundären Analysen zeigten zum einen einen signifikanten Haupteffekt der Valenzen ( $F_{(1,224)} = 4.07$ ,  $p < .05$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ) und zum anderen eine signifikante Interaktion Valenzen x Gruppe ( $F_{(1,224)} = 39.75$ ,  $p < .01$ ,  $\eta^2 = 0.15$ ). Die übrigen Interaktionen diesbezüglich waren nicht signifikant (alle  $ps > .05$ ). Die anschließend durchgeführten t-Tests als Post-Hoc-Tests

ergaben, dass depressive Patienten Schwierigkeiten haben bei positiven Emotionen mitzufühlen als gesunde Kontrollprobanden ( $t_{(224.90)} = 5.50, p < .01$ ) (Abbildung 17).

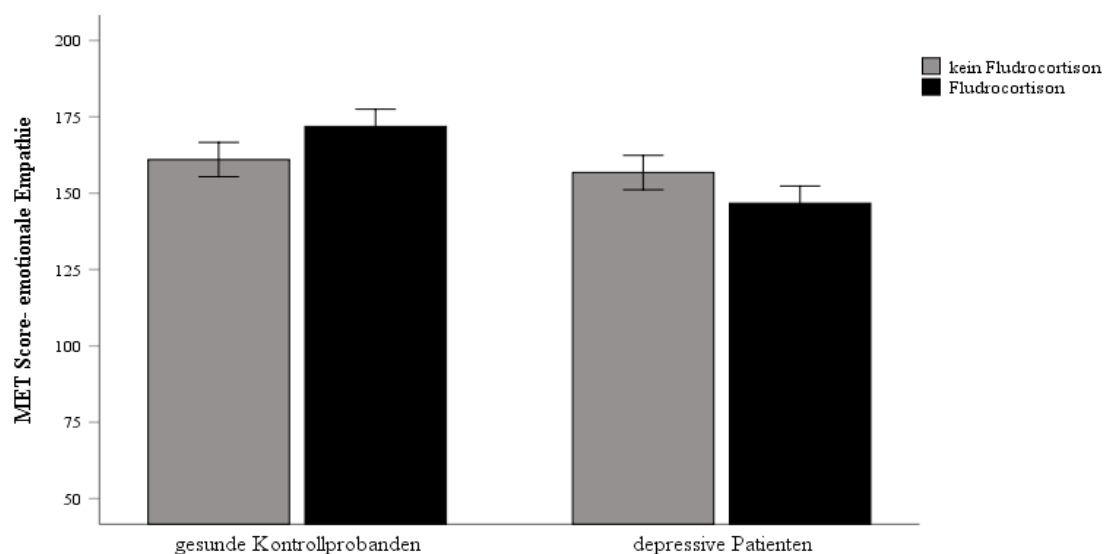


Abbildung 15: Emotionale Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer Fludrocortison-Gabe (MR Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

*Nach einer MR Stimulation mit Fludrocortison zeigten sich keine signifikanten Effekte auf den Score für die emotionale Empathie in beiden Gruppen.*

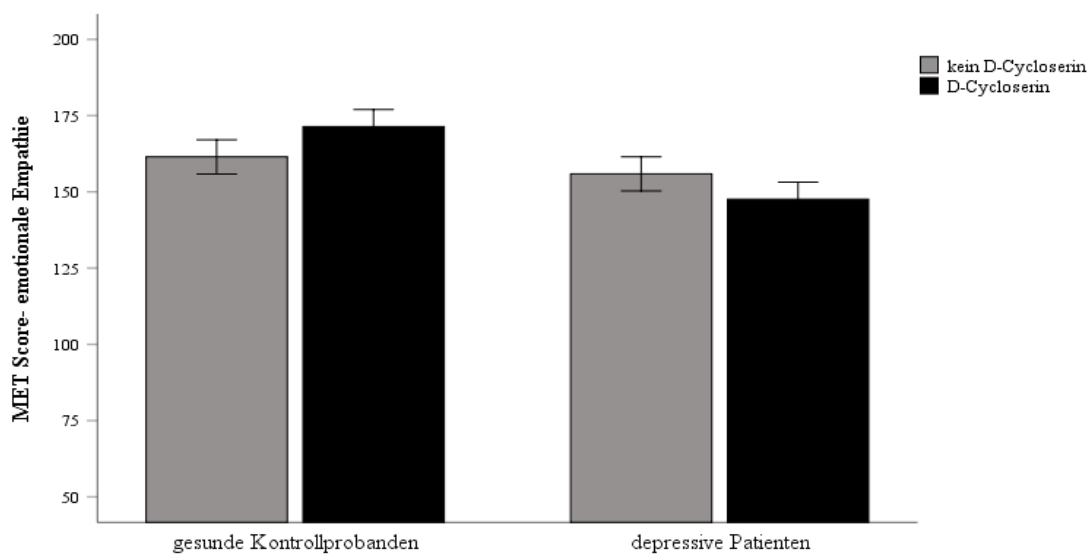


Abbildung 16: Emotionale Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) nach einer D-Cycloserin-Gabe (NMDA-R Stimulation) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

*Nach einer NMDA-R Stimulation mit D-Cycloserin zeigten sich keine signifikanten Effekte auf den Score für die emotionale Empathie in beiden Gruppen.*

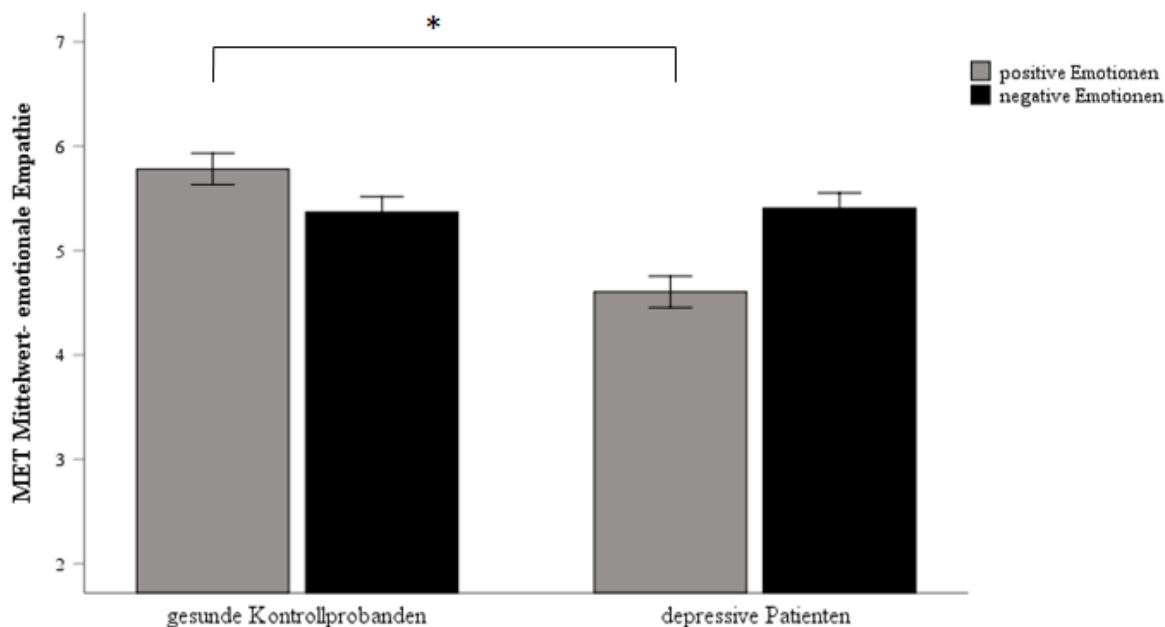


Abbildung 17: Positive und negative Emotionen innerhalb der emotionalen Empathie gemessen anhand des Multifaceted Empathy Tests (MET) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

*\*Depressive Patienten zeigten schlechtere Scores für positive Emotionen verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden.*

## 4 Diskussion

Nachfolgend werden in dieser Diskussion die Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst und unter Berücksichtigung der in 1.5 aufgestellten Hypothesen mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur diskutiert. Zudem wird auf Stärken und Limitationen der Arbeit eingegangen, abschließend folgt ein Ausblick.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, welche Effekte eine MR Stimulation mit FLU und/oder eine NMDA-R Stimulation auf die Empathiefähigkeit bei Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden hat. Dabei wurde zwischen kognitiver Empathie und emotionaler Empathie unterschieden. Es konnte im MET gezeigt werden, dass eine Gabe von FLU und damit eine MR Stimulation zu mehr kognitiver Empathie in beiden Gruppen (depressive Patienten und gesunde Kontrollprobanden) geführt hat. Eine Gabe von DCS und somit eine NMDA-R Stimulation führte hingegen zu einer Abnahme der kognitiven Empathie, allerdings lediglich in der Gruppe depressiver Patienten. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden hatte eine alleinige NMDA-R Stimulation keine signifikanten Effekte auf die kognitive Empathie. Zudem zeigten sich unabhängig jeglicher Rezeptorstimulation keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der kognitiven Empathie. Die emotionale Empathie demgegenüber hat sich weder durch eine MR Stimulation, noch durch eine NMDA-R Stimulation signifikant beeinflussen lassen. Jedoch zeigten die depressiven Patienten weniger emotionale Empathie im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden bezüglich positiver Emotionen. Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass vor allem eine MR Stimulation vorteilhafte Effekte auf die kognitive Empathie haben kann.

Weiterhin kann zusammengefasst werden, dass die Ergebnisse der physiologischen Stressreaktion sowohl eine Zunahme des systolischen Blutdrucks, als auch des diastolischen Blutdrucks bei gleichzeitig sinkendem Puls im Laufe des Testzeitraumes in beiden Gruppen zeigten. Wegen des durch das FLU induzierte negative Feedback auf die HHN-Achse nahm die Cortisol-Konzentration im Speichel ebenfalls in beiden Gruppen in den FLU-Bedingungen mit der Zeit ab.

Wie diese Ergebnisse nun interpretiert werden können, soll im Folgenden aufgezeigt werden.



## 4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

Empathiefähigkeit ist ein wesentlicher Aspekt der sozialen Kognition, welche als die Fähigkeit definiert werden kann, Informationen über andere Menschen und über soziale Situationen zu verarbeiten, zu speichern und zu verwenden (Wingenfeld & Otte, 2018). Diese Empathiefähigkeit scheint, wie in 1.2.3 dargestellt, bei Patienten mit einer MDD beeinträchtigt zu sein. MRs sind durch ihre hohe Dichte in limbischen Strukturen (De Kloet et al., 2016) in bedeutender Weise an kognitiven und emotionalen Funktionen beteiligt (De Kloet et al., 2016; ter Heegde et al., 2015; Vogel et al., 2016). Depressive Patienten zeigen häufig in diesen Bereichen Beeinträchtigungen. Die Studienlage hinsichtlich des Einflusses von Stress und Stresshormonen auf diese Funktionen ist noch weitestgehend unklar. Die vorliegende Studie ist – nach unserem besten Wissen - die erste Studie, die die Effekte einer MR Stimulation mit FLU auf die Empathiefähigkeit bei Patienten mit einer MDD untersucht hat. Weiterhin wurde untersucht, ob diese Effekte durch eine gleichzeitige Stimulation des NMDA-R mit DCS verstärkt werden konnten.

### 4.2.1 Diskussion der Hypothese 1

Die Hypothese 1: *Eine Einmalgabe von Fludrocortison (MR Stimulation) führt im Vergleich zu einer Einmalgabe Placebo zu mehr Empathie (MET Computerparadigma)* ließ sich in dieser Studie nur teilweise bestätigen. Es zeigte sich, dass eine Einmalgabe von FLU zu einer Verbesserung der kognitiven Empathie bei den depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden, nicht jedoch der emotionalen Empathie geführt hat.

Diese Ergebnisse sind konform mit der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Effekten einer MR Stimulation mit FLU. Diese beschreiben ebenfalls eine Verbesserung kognitiver und sozialer Fähigkeiten nach einer MR Stimulation, sowohl bei gesunden Menschen, als auch bei Menschen mit stress-assoziierten Erkrankungen, wie die MDD oder die BPD (z.B. Hinkelmann et al., 2015; Otte et al., 2015; Wingenfeld et al., 2014). Die MDD und die BPD sind beides stress-assoziierte Störungsbilder, bei denen vermutlich das MR:GR-Gleichgewicht durch eine Dysregulation der HHN-Achse gestört ist (De Kloet, 2013; Wingenfeld & Wolf, 2015) und infolge dessen es zu Beeinträchtigungen in sozialen und kognitiven Domänen kommen kann (vgl. Review Wingenfeld & Otte, 2018). Wingenfeld et al. (2014) haben in einer Studie unter denselben Versuchsbedingungen wie in der vorliegenden Studie (Einsatz von MET und 0,4 mg FLU) eine höhere emotionale Empathie, und nicht wie in unserer Studie eine höhere kognitive Empathie, nach Gabe von FLU bei ihren Teilnehmerinnen (Patientinnen mit einer BPD und

gesunde Kontrollprobandinnen) feststellen können. Interessanterweise fällt auf, dass in dieser Studie von Wingenfeld et al. (2014) lediglich Frauen getestet worden sind und auch in der vorliegenden Studie war der Großteil der Teilnehmer weiblich (vgl. Tabelle 4). Dies wirft die Frage auf, ob es einen möglichen Geschlechterunterschied in empathischen Fähigkeiten gibt.

Die Forschungslage bezüglich eines Geschlechterunterschieds in Aspekten der sozialen Kognition und somit der Empathie ist noch weitestgehend heterogen. In den meisten Studien zeigen Frauen jedoch mehr Empathie als Männer (z.B. Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). Unter Stress zeigen sich unterschiedliche Verhaltensmuster für Emotionalität und Kognition zwischen den Geschlechtern. Männer verhalten sich demnach in stressvollen Situationen tendenziell unruhiger und ängstlicher und weisen eine beeinträchtigte soziale Kognition und kognitive Fähigkeiten auf. Frauen hingegen reagieren weniger ängstlich, weisen eine Verbesserung kognitiver und sozialer Fähigkeiten auf und können sich in sozial herausfordernden Situationen flexibler an diese anpassen als Männer (Smeets et al., 2009; Ter Horst et al., 2012a; Tomova et al., 2014). Diese Ergebnisse fügen sich der Auffassung von geschlechterspezifischen Stressantworten ein, nach der Männer mit einer Fight-or-Flight-Reaktion und Frauen eher mit einer Tend-and-Befriend-Reaktion auf Stress reagieren (Smeets et al., 2009; Taylor et al., 2000).

Im Weiteren soll sich der Frage gewidmet werden, warum durch die MR Stimulation in der vorliegenden Studie insbesondere die kognitive Empathie und nicht die emotionale Empathie betroffen ist. Hier sei noch einmal auf die an der Empathie beteiligten Gehirnareale verwiesen. Während Prozesse der kognitiven Empathie vor allem mit dem PFC assoziiert sind, sind demgegenüber vor allem Amygdala, Hippocampus und Hypothalamus an der emotionalen Empathie beteiligt (Tone & Tully, 2014). Studien haben eine gestörte Aktivität der Amygdala und des Hippocampus bei depressiven Patienten zeigen können (Femenía et al., 2012) und eine verringerte Expression des MR in diesen Arealen (Klok et al., 2011b; Medina et al., 2013; Qi et al., 2013). Durch die in der vorliegenden Studie vorgenommene MR Stimulation kam es möglicherweise zu einer Modifikation dieser gestörten Aktivität, wodurch sich die Verbesserung der kognitiven Empathie erklären ließe. Allerdings ist diese Annahme spekulativ und es bedarf weiterer empirischer Studien, wie auch der Einsatz bildgebender Verfahren, um diese Ergebnisse eindeutig erklären zu können.

Ein weiterer wichtiger in der Literatur beschriebener Aspekt ist, dass eine MR Blockade mit Spironolacton zu einer Abnahme der kognitiven Empathie bei depressiven Patienten führen kann (Wingenfeld et al., 2016). Es schien daher naheliegend, dass eine MR Stimulation nun

korrespondierende Befunde liefern würde und depressive Patienten mehr Empathie zeigen würden. Tatsächlich ließ sich diese Vermutung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestätigen, da es durch die MR Stimulation mit FLU zu einer Verbesserung der kognitiven Empathie kam.

Weiterhin zeigen die meisten Untersuchungen zu den Effekten einer MR Stimulation mit FLU eine gesteigerte Leistung in Gedächtnisfunktionen und exekutiven Funktionen. So hat die MR Stimulation in einer Studie von Hinkelmann et al. (2015) das visuell-räumliche Lernen, das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden verbessert und Otte et al. (2015) entdeckten eine Verbesserung der verbalen Merkfähigkeit und exekutiven Funktionen bei Gesunden und depressiven Patienten. Auch in diesen beiden Studien wurde der MR mit 0,4 mg FLU stimuliert. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass der MR in kognitiven und sozial-kognitiven Prozessen eine Rolle spielt und eine Stimulation des MR diese verbessern kann. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen in Einklang mit diesen Ergebnissen. Es konnte gezeigt werden, dass die FLU-Gabe die kognitive Empathie beeinflusst hat und auch hier daraus geschlossen werden kann, dass der MR an kognitiven und sozial-kognitiven Prozessen beteiligt ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt, der unter dieser Hypothese diskutiert werden sollte, ist wie sich die Empathiefähigkeit durch unterschiedliche Einflüsse auf das Stresssystem verändert. Vergleicht man dabei die Ergebnisse der Studien, die den Einfluss auf die Empathiefähigkeit durch einen Eingriff am MR untersucht haben, mit Studien, die einen psychosozialen Stressor verwendet haben, lassen sich folgende Aspekte aufzeigen.

Ein psychosozialer Stressor, beispielsweise in Form eines Trier Social Stress Tests (TSST), führt auf der einen Seite zu einem Anstieg der Cortisol-Konzentration (Smeets et al., 2009; Tomova et al., 2014). Auf der anderen Seite beschreiben die in der Literatur existierenden Studien uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses eines psychosozialen Stressors auf Aspekte der sozialen Kognition, wie die Empathiefähigkeit. Smeets et al. (2009) haben in ihrer Studie zeigen können, dass unter dem Einsatz des TSST weibliche Low Cortisol Responder (Personen, die z.B. unter Stress wenig Cortisol ausschütten) mehr kognitive Empathie nach diesem zeigten als weibliche High Cortisol Responder (Personen, die z.B. unter Stress eher viel Cortisol ausschütten). Männer zeigten gegenteilige Ergebnisse mit mehr kognitiver Empathie bei den High Cortisol Responder im Vergleich zu Low Cortisol Responder. Im Gegensatz dazu ergab die Untersuchung der Unterscheidung der eigenen Gefühle und ihrer Präsentation und die eines anderen Menschen („Self-other distinction“) unter dem Einsatz eines TSST bei den männlichen

Teilnehmern eine erniedrigte und bei den weiblichen Teilnehmern eine erhöhte Unterscheidungsfähigkeit (Tomova et al., 2014). Studien mit ausschließlich gesunden männlichen Teilnehmern haben nach Durchführung eines TSST zum einen eine Zunahme des pro-sozialen Verhaltens beobachten können (Von Dawans et al., 2012) und zum anderen eine Zunahme der emotionalen Empathie (Wolf et al., 2015). Ob diese verschiedenen Ergebnisse Ausdruck der jeweiligen Studienpopulation ist oder in Zusammenhang mit den verwendeten Tests zur jeweiligen Erhebung der Aspekte der sozialen Kognition stehen, lässt sich wegen der begrenzten Auswahl an Daten nicht genau klären und ist daher spekulativ. All diese Ergebnisse weisen allerdings daraufhin, dass Stress beziehungsweise stressvolle Situationen und damit die Aktivierung der HHN-Achse auch einen Einfluss auf Kognition und sozial-kognitive Prozesse haben kann. Wird anstatt eines psychosozialen Stressors eine Einmalgabe exogen zugeführtes Hydrocortison eingesetzt, steigt dadurch zwar die Cortisol-Konzentration bei den Teilnehmern an, doch interessanterweise scheint dies die Empathiefähigkeit nicht zu beeinflussen (Duesenberg et al., 2016). Auf Rezeptorebene bewirkt ein psychosozialer Stressor die sofortige Aktivierung der HHN-Achse mit Freisetzung des Stresshormons Cortisol, welches über beide Glucocorticoid-bindende Rezeptoren, dem MR und GR, seine Effekte entfaltet (De Kloet, 2013; De Kloet et al., 2005).

Werden diese Ergebnisse mit denen einer MR Stimulation verglichen, kann Folgendes beobachtet werden. Zuerst steigt anders als nach einem psychosozialen Stressor die Cortisol-Konzentration nicht an, sondern durch die oben beschrieben Unterdrückung der HHN-Achse führt eine MR Stimulation zu einem Absinken der Cortisolspiegel. Durch den Einsatz von FLU sollten gezielt die Effekte ausschließlich am MR untersucht werden. Auch hier zeigen die Daten weitgehend übereinstimmende Ergebnisse, da sich in der vorliegenden Studie die kognitive Empathie bei den depressiven Patienten nach der FLU-Gabe verbesserte und auch in der Studie von Wingefeld et al. (2014) war eine Zunahme der emotionalen Empathie nach der FLU-Gabe zu beobachten war. Letztendlich unterstützen diese Ergebnisse genauso die Annahme, dass der MR in Prozessen der sozialen Kognition involviert ist.

Ein weiterer relevanter Aspekt hinsichtlich des MRs im Stresssystem ist sein inhibitorischer Einfluss auf die HHN-Achse. Eine MR Stimulation unterdrückt die CRF-Sekretion aus dem PVN im Hypothalamus mit konsekutiver Abnahme der Cortisol-Konzentration (z.B. Müller et al., 2003; Pariante & Lightman, 2008). Die vorliegende Studie hat sich dies zu Nutze gemacht, mit dem Ziel durch die MR Stimulation die pathologisch erhöhten Cortisolspiegel der depressiven Patienten auf Werte innerhalb des Referenzbereichs zu senken. Dadurch sollten sich

die mit den erhöhten Cortisolspiegel assoziierten Beeinträchtigungen bezüglich der Empathiefähigkeit durch die schnellen nicht-genomischen Effekte der membrangebundenen MRs verbessern. Tatsächlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Cortisolspiegel bei den depressiven Patienten insgesamt höher sind als die der gesunden Kontrollprobanden, allerdings nicht in signifikantem Maße. Die MR Stimulation mit FLU hat zudem wie erwartet in beiden Gruppen die Cortisolspiegel im Laufe der Testung gesenkt (vgl. 3.2.4). Der Erwartungen zufolge und nach den in der Literatur dargestellten Ergebnissen hat der Eingriff in die HHN-Achse durch die MR Stimulation den vermuteten positiven Effekt bei den depressiven Patienten auf die Empathiefähigkeit erzielt.

#### 4.2.2 Diskussion der Hypothese 2

Die Hypothese 2: *Eine kombinierte Einmalgabe von D-Cycloserin (NMDA-R Stimulation) und Fludrocortison führt im Vergleich zu einer Einmalgabe von Fludrocortison sowie im Vergleich zu einer Einmalgabe von D-Cycloserin zu mehr Empathie* ließ sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Es konnte vielmehr gezeigt werden, dass eine Einmalgabe von DCS zu einer Abnahme der kognitiven Empathie bei den depressiven Patienten geführt hat. Eine kombinierte Gabe von FLU und DCS hatte in keinen der beiden Gruppen einen signifikant zusätzlichen Effekt auf die kognitive oder emotionale Empathie. In der vorliegenden Studie wurden nun die Effekte von DCS auf kognitive Funktionen und soziale Kognition bei depressiven Patienten untersucht. Bisher wurden diese Effekte vor allem an gesunden Studienteilnehmern untersucht (z.B. Feld et al., 2013; Onur et al., 2010). Studien mit medikamentös vorbehandelten depressiven Patienten haben bisher hingegen vor allem antidepressive Wirkungen durch eine Gabe von DCS gefunden (z.B. Heresco-Levy et al., 2013) und diese Studien haben noch nicht primär kognitive Prozesse untersucht. Da insgesamt die Studienlage hinsichtlich der kognitiven Prozesse nach einer DCS-Gabe in Richtung einer Verbesserung dieser tendiert, schien es naheliegend, dass wir in unserer Studie ebenfalls derartige Effekte beobachten würden. Zudem sind wir noch einen Schritt weitergegangen und haben unter der Kenntnis, dass eine MR Stimulation zum einen selbst positive Effekte auf kognitive und soziale Prozesse hat und zum anderen zu einer Glutamatausschüttung mit konsekutiver NMDA-R Aktivierung führt, untersucht, ob eine gleichzeitige Stimulation beider Rezeptoren sich verstärkende Effekte hat. Interessanterweise konnten wir weder hinsichtlich einer alleinigen, noch einer kombinierten NMDA-R Stimulation einen günstigen Effekt beobachten. Gegenteiliges konnte in der vorliegenden Studie gezeigt

werden, denn die alleinige NMDA-R Stimulation hat die kognitive Empathie bei den depressiven Patienten verschlechtert. Dies wirft die Frage nach der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen auf.

Zunächst soll hierzu die in der vorliegenden Studie verwendete Dosis von 250 mg DCS näher diskutiert werden. Diese Dosis wurde initial festgelegt, da Humanstudien mit gesunden Studienteilnehmern nach einmaliger Gabe dieser Dosis eine Verbesserung kognitiver Funktionen feststellen konnten (Onur et al., 2010; Scholl et al., 2014). Demgegenüber konnten Heresco-Levy et al. (2006) bei der gleichen Dosis von 250 mg DCS, allerdings täglich über mehrere Wochen, bei depressiven Patienten diese Beobachtung nicht machen, denn in ihrer Studie hatte das DCS im Vergleich zu Placebo keine vorteilhaften Effekte. Depressive Patienten zeigten erst unter höheren Dosen DCS von bis zu 1000 mg täglich und dies über mehrere Wochen antidepressive Wirkungen (Heresco-Levy et al., 2013). Demnach scheint es, dass bei gesunden Kontrollprobanden eine (einmalige) Dosis von 250 mg DCS für eine Verbesserung kognitiver Prozesse ausreichend sein kann, bei depressiven Patienten allerdings höhere Dosen notwendig sind. Möglicherweise ist auch die Frequenz, mit der das DCS gegeben wird, ein einflussnehmender Faktor. Wie sich in den Vorstudien zeigen konnte hat bei den gesunden Kontrollprobanden die Einmalgabe gereicht, um signifikante Effekte hinsichtlich kognitiver Prozesse zu erzielen. Bei den depressiven Patienten war dafür eine mehrwöchige Gabe in höherer Dosierung notwendig. Woran könnte nun die Verschiedenheit zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden in Dosis und Frequenz liegen? Ein relevanter Mechanismus in diesem Kontext ist die Neuroplastizität. Es existieren Studien, welche darlegen konnten, dass der NMDA-R über Neuroplastizität kognitive Prozesse verbessern konnte (z.B. Nitsche et al., 2004). Bei depressiven Patienten scheint nun in für Lernen und Gedächtnis relevanten Hirnregionen wie Amygdala, Hippocampus und Präfrontalen Cortex die Neuroplastizität verändert zu sein (Blaeser-Kiel, 2013). Somit könnte man einen Zusammenhang herstellen und vermuten, dass ein Eingriff am NMDA-R die Neuroplastizität bei depressiven Patienten verbessern könnte und dadurch Verbesserungen in kognitiven und sozial-kognitiven Aspekten erzielt werden könnten. Weiterhin könnte vermutet werden, dass Neuroplastizität eine gewisse Zeit braucht um Effekte zu zeigen und womöglich war die Einmalgabe in der vorliegenden Studie nicht ausreichend um über diese Neuroplastizität positive Effekte zu gewinnen.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie weder bei depressiven Patienten noch bei gesunden Kontrollprobanden ein additiver Effekt einer NMDA-R Stimulation zur MR Stimulation

gefunden werden, sodass die vorliegenden Ergebnisse nicht unsere Annahme unterstützen, dass DCS die Effekte von FLU zusätzlich verbessert. Eine eindeutige Begründung für die vorliegenden Ergebnisse lässt sich im Kontext der aktuellen Forschungslage nicht finden. Es bleibt daher zu klären, warum die kognitive Empathie nach einer Gabe von DCS bei den depressiven Patienten abgenommen hat. Um einen weiteren Forschungsbeitrag zu leisten, sollten Studien daher weiterführend untersuchen 1) auf welche Weise DCS kognitive und sozial-kognitive Aspekte verbessern kann und 2) auf welche Weise eine gleichzeitige Stimulation des MR und des NMDA-R diese Aspekte verbessern kann.

#### 4.2.3 Diskussion der Hypothese 3

Die Hypothese 3: *Depressive Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden Beeinträchtigungen in der Empathiefähigkeit* wurde in der vorliegenden Studie mit Einschränkung erfüllt. Es konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten weniger emotionale Empathie für positive Emotionen empfinden im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden und dies unabhängig davon, welcher Rezeptor stimuliert wurde.

Diese Beobachtung deckt sich mit der zusammenfassenden Darstellung von Leppänen (2006), die in ihrer Review aufzeigen, wie emotionale Informationen bei affektiven Störungen verarbeitet werden. Die Autoren kommen darin zu dem Schluss, dass emotional negative Informationen von depressiven Patienten eher wahrgenommen und gespeichert werden als emotional positive Informationen und dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in für Emotionen-relevanten Gehirnarealen eine höhere neuronale Aktivität für negative Emotionen als für positive Emotionen zeigen. Kellough et al. (2008) kommen in ihrer Studie beispielsweise gleichermaßen zu dem Ergebnis, dass depressive Patienten sich eher auf negative Emotionen als auf positive Emotionen fokussieren. Zumal Patienten mit einer Depression insbesondere an einer gedrückten Stimmung, Interessenverlust und Antriebsarmut leiden, scheint es, dass ein Zusammenhang zwischen den hauptsächlich negativ empfundenen Emotionen und dieser Symptome bestehen kann. Daher sollten derartig negative Emotionen bei Anzeichen einer Depression schon möglich frühzeitig erkannt und sich dieser angenommen werden, da dadurch eine günstigere Entwicklung auf den Verlauf der Erkrankung möglich erscheint. Dies ist jedoch hypothetisch und es sollten Untersuchungen erfolgen, die diesen Aspekt untersuchen.

Eine Vielzahl an Studien weist darauf hin, dass depressiven Patienten Modifikationen hinsichtlich der Neuroendokrinologie und Neuroanatomie zeigen (z.B. Clark et al., 2009; Parker

et al., 2003; Stetler & Miller, 2011). Demnach findet sich bei diesen Patienten eine Hyperaktivität der HHN-Achse mit erhöhten Cortisol-Spiegeln, welche beeinträchtigende Effekte auf kognitive und emotionale Funktionen haben (Hinkelmann et al., 2009; Rock et al., 2014a; Schlosser et al., 2011). Welche Rolle spielt nun der MR in diesem Kontext? Wie bereits an mehreren Stellen in dieser Arbeit erwähnt wurde, wird dem MR eine wichtige Rolle in kognitiven Prozessen und sozialer Kognition zugeschrieben, welche insbesondere durch limbische Strukturen vermittelt werden, Strukturen mit einem hohen Anteil an MRs. Magnetresonanztomographie (MRT) – Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit einer MDD strukturelle Veränderungen im Gehirn zeigen, insofern, als dass Regionen wie die Basalganglien, der Thalamus, der Hippocampus, der Gyrus rectus und verschiedene frontale Regionen ein vermindertes Volumen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen (Kempton et al., 2011). Möglicherweise führt diese Volumenabnahme zu einer gleichzeitig verminderten MR-Expression, infolge dessen depressive Patienten die beschriebenen kognitiven und emotionalen Defizite entwickeln. Diese Annahme kann durch die in der Literatur beschriebene geringere Expression von MRs bei depressiven Patienten untermauert werden (Klok et al., 2011b; López et al., 1998; Medina et al., 2013; Qi et al., 2013).

Und welche Rolle spielt nun der NMDA-R in diesem Kontext? Da bekannt ist, dass der NMDA-R mit dem MR über eine Glutamatausschüttung bedingt durch eine MR Stimulation in Verbindung steht (Popoli et al., 2012; Treccani et al., 2014), würde dies hypothetisch Folgendes bei depressiven Patienten bedeuten. Eine verringerte MR Expression, wie es bei depressiven Patienten der Fall ist, würde zu weniger vorhandenem Glutamat im Hippocampus und präfrontalen Cortex führen, was mit einer Abnahme NMDA-R assoziierter Effekte einhergehen würde. In der Konsequenz können sich, wenn nicht genug MR und NMDA-R vorhanden sind, depressionsspezifische Symptome, zu denen auch Beeinträchtigungen der sozialen Kognition, wie die Empathie, zählen, nicht verbessern.

### 4.3 Stärken und Limitationen

Empirische Studien gehen stets mit Stärken und Limitationen einher, so wie auch die vorliegende Studie. Im Folgenden sollen diejenigen mit besonderer Relevanz dargestellt werden. In dieser Studie fallen vor allem zwei Stärken auf: das Studiendesign und die Auswahl der Studienteilnehmer. Zunächst sollte an dieser Stelle nochmalig darauf hingewiesen werden, dass es sich beim Studiendesign der vorliegenden Studie um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte



randomisierte Studie handelte. Dies hatte zum einen den Vorteil, dass durch die Verblindung von Studienleiter und Studienteilnehmer eine Verzerrung (Bias) der Ergebnisse verhindert werden konnte. Außerdem konnte eine Beeinflussung ausgehend von den Erwartungen des Studienleiters auf die Ergebnisse und ein Einfluss ausgehend von den Studienteilnehmer, die möglicherweise ihr Verhalten geändert hätten, wenn sie gewusst hätten, dass sie der Versuchsgruppe zugeordnet worden waren, ausgeschlossen werden. Möglicherweise wäre es dann dazu gekommen, dass die Antworten besser ausgefallen wären. In der Konsequenz könnte es dadurch wiederum zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. Zum anderen wurden die Studienteilnehmer durch die Randomisierung zufällig einer der Gruppenzugehörigkeiten zugeordnet, wodurch die Gruppe untereinander in ihrer Gruppierung gleich war und somit interne Validität gewährleistet werden konnte. Die interne Validität gewährleistet, dass sich die Ergebnisse der Studie tatsächlich auf die Studienteilnehmer übertragen lassen. Ein weiterer relevanter Aspekt in diesem Kontext ist das Einhalten identischer Rahmenbedingungen bei jeder Testung. Demnach wurde jeder Studienteilnehmer in denselben Räumlichkeiten, an demselben Computer und mit denselben Messinstrumenten untersucht, um so eine standardisierte Situation zu schaffen, mit der von äußeren Ursachen entstehende Störfaktoren eliminiert wurden.

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte unter Berücksichtigung eines Parallelgruppendesigns. Jedem depressiven Patienten wurde ein gesunder Kontrollproband zugeordnet, der vor allem im Geschlecht, Alter und Schulbildung übereinstimmte. Damit wurden statistisch signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich dieser Faktoren vermieden. Dies war für die Erhebung der Empathiefähigkeit und die statistische Überprüfung der Hypothesen von großer Bedeutung, da diese Faktoren die Kognition beeinflussen könnten. Durch die strikt formulierten Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 3) konnten ausgenommen der Diagnose der MDD weitere somatische und insbesondere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden, so dass auch dies als möglicher Störfaktor keinen Einfluss auf die Datenerhebung hatte.

Bei der Betrachtung möglicher Schwachpunkte dieser Studie ist vorrangig auf nachfolgende Punkte hinzuweisen. Wie in der Einleitung dargestellt verbirgt sich hinter dem Begriff Empathie ein sehr komplexes Konstrukt, welches unterschiedlich definiert wird. Dies macht es umso schwieriger ein geeignetes und einheitliches Messinstrument für die Empathiefähigkeit zu finden. Auch hier zeigen die in der Literatur beschriebenen Studien zur Erhebung der Empathiefähigkeit den Einsatz verschiedener Tests. Wir haben uns in der vorliegenden Studie für die Erhebung der Empathiefähigkeit ausschließlich für den MET entschieden. Wie die meisten Messinstrumente hat allerdings der MET neben seinen Vorteilen (z.B. Messung sowohl

der kognitiven Empathie, als auch der emotionalen Empathie) auch seine Schwächen. Ursprünglich wurde dieser Test für die Erhebung der Empathiefähigkeit bei Autismus-Spektrum-Störungen entwickelt (Dziobek et al., 2008). Zwar wurde der MET im weiteren Verlauf in unserer Arbeitsgruppe auch bei Gesunden und verschiedenen Patientenpopulationen verwendet (z.B. Wingenfeld et al., 2016; Wingenfeld et al., 2014), es bleibt jedoch zu klären, ob der MET als alleiniger Test sensitiv genug ist, um Aussagen über spezifische Störungen der Empathiefähigkeit bei depressiven Patienten treffen zu können. Weiterhin werden im MET lediglich fixe, unbewegte Bilder präsentiert, wodurch möglicherweise zum einen die Erkennung von bestimmten Gefühlszuständen erschwert wird und zum anderen die dahinter stehende Intensität der jeweiligen Emotionen nicht ausreichend dargestellt werden kann. Des Weiteren war den Teilnehmern bei der Durchführung des MET kein Zeitlimit gegeben. Es wäre somit denkbar, dass die Teilnehmer weniger nach ihrem Bauchgefühl geantwortet hätten und sich differenzierte Gedanken über ihre Antworten gemacht hätten und möglicherweise deshalb nicht nach ihrer ersten spontanen Intuition geantwortet hätten. Bei der Planung weiterer Studien sollte daher auf der einen Seite berücksichtigt werden, dass eine Kombination aus Bilder-basierten (z.B. der MET) und Video-basierten (z.B. MASC) Messinstrumenten verwendet wird. Auf der anderen Seite könnte den Teilnehmern eine festgelegte Zeit für die Durchführung des MET vorgegeben werden.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit war, dass neben dem Cortisol keine weiteren Hormone, die Einfluss auf die HHN-Achsen Aktivität nehmen, bei der Datenerhebung und Datenauswertung berücksichtigt wurden. Oxytocin beispielsweise scheint ebenfalls in der Stressantwort beteiligt zu sein und die Ausschüttung von Oxytocin kann sich in stressvollen Situationen anxiolytisch auswirken (z.B. Heinrichs et al., 2003). Auch hier zeichnet sich ein Geschlechtereffekt ab, welcher eine höhere Oxytocin-Ausschüttung bei Frauen in solchen Situationen impliziert (Carter, 2007; Ježová et al., 1996). Außerdem wird eine komplexe Interaktion von Stresshormonen und Geschlechtshormonen, wie Testosteron, Estradiol und Östrogene, in der Literatur diskutiert (vgl. Review von Ter Horst et al., 2012b). Daher ist es möglich, dass bei den weiblichen Teilnehmern die Empathiefähigkeit durch die Phase des Menstruationszyklus beziehungsweise durch die Einnahme von Hormonpräparaten beeinflusst wird. Die vorliegende Studie hat zwar bei der Rekrutierung der Teilnehmerinnen darauf geachtet, dass sich Patientin und Probandin in derselben Zyklusphase befinden, allerdings war die Zyklusphase unter allen Teilnehmerinnen nicht einheitlich, was bei der Auswertung keine Berücksichtigung fand. Daher sollte bei der Planung weiterer Studien strikt darauf geachtet werden, dass alle Frauen in derselben Zyklusphase getestet werden und wenn möglich sollten während der Testung Blutentnahmen zur

Analyse weiterer Hormone, wie Geschlechtshormone, aber auch Adrenalin, durchgeführt werden.

#### 4.4 Ausblick

Nach aktuellem Wissensstand ist dies die erste Studie, welche erstens die Effekte einer medikamentösen MR Stimulation mit FLU auf die Empathiefähigkeit bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden untersucht hat und zweitens die Effekte einer medikamentösen NMDA-R Stimulation mit DCS auf die Empathiefähigkeit bei diesen Gruppen. Die MR Stimulation führte dabei wie erwartet gruppenübergreifend zu einer Verbesserung der Empathiefähigkeit. Die additive NMDA-R Stimulation dagegen zeigte nicht die erwarteten synergistischen Effekte. Insgesamt finden sich in der Literatur nur einige wenige Studien, welche sich dem Forschungsbereich zum Einfluss von Stress auf Empathie gewidmet haben. Hierbei konnten noch keine einheitlichen Erkenntnisse diesbezüglich gewonnen werden, allerdings besteht weitestgehend Einigkeit darüber, dass Stress beziehungsweise stressvolle soziale Situationen die Empathiefähigkeit beeinflussen können. Unsere Arbeitsgruppe hat sich bei der Erforschung von Stress und Stresshormonen auf soziale und kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit einer MDD insbesondere auf den MR fokussiert und folgende Ergebnisse gewinnen können. Zum einen konnte eine Verbesserung kognitiver Kompetenzen nach einer MR Stimulation gezeigt werden (Otte et al., 2015) und zum anderen führte eine MR Blockade zu einer Abnahme der zuvor gesteigerten kognitiven Empathie bei den Depressiven (Wingenfeld et al., 2016). Ergänzend konnte mit dieser Arbeit nun eine Verbesserung der kognitiven Empathie nach einer MR Stimulation mit FLU bei den depressiven Patienten und den gesunden Kontrollprobanden beobachtet werden. Es bleibt die Frage offen, welchen Einfluss der NMDA-R durch eine Stimulation oder eine Blockade auf Aspekte der sozialen Kognition einschließlich der Empathiefähigkeit besonders bei depressiven Patienten hat und ob dies durch eine MR Stimulation moduliert werden kann.

In der Pathophysiologie von Depressionen spielt die Dysregulation des Stresssystems eine wichtige Rolle. Die erhöhte Cortisol-Konzentration trägt dabei zu beeinträchtigten kognitiven und sozialen Prozessen bei diesen Patienten bei. In diesen Prozessen scheint der MR von besonderer Bedeutung zu sein, weshalb der MR in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt ist und vermehrt Gegenstand der Erforschung depressionsspezifischer Symptome und ihrer potentiell neuen Behandlungsansätze ist. Zur Diskussion steht dabei vor

allem, ob die MR Stimulation als Add-On Therapie zu den Standardtherapien der Antidepressiva und Psychotherapie als mögliche neue Behandlungsoption überhaupt einen therapeutischen Effekt erzielen kann. Durch die wie in 1.1.2 dargelegte weltweit hohe Prävalenz der MDD ist die Erweiterung und Optimierung der bisher bestehenden Depressionstherapien von großem gesellschaftlichem und wirtschaftlichem Interesse. Damit weitere Erkenntnisse zur MR Funktion bei depressiven Patienten gewonnen werden können, um so eine adäquate Therapie der MDD zu bieten und die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern, ist die Durchführung weiterer Studien notwendig. Zukünftige Studien sollten dabei an den bisherigen Studiendesigns anknüpfen und untersuchen, ob sich unsere Ergebnisse der MR Stimulation reproduzieren oder sogar optimieren lassen. Hier wäre auch eine Erweiterung der Untersuchung der Empathiefähigkeit mit zusätzlichen Tests denkbar. Hinsichtlich der Untersuchung der synergistischen Effekte durch eine gleichzeitige NMDA-R Stimulation auf Aspekte der sozialen Kognition sollten Folgestudien erfolgen. Diesbezüglich könnte überlegt werden, ob man in den Studiendesigns die DCS-Dosis erhöht, DCS über einen längeren Zeitraum gibt oder ob man anstelle von DCS einen anderen Agonisten einsetzt, welcher den NMDA-R stimuliert.

## 5 Literaturverzeichnis

- Agarwal, M., Coupry, F., Philippe, M.J.B., & communications, b.r. (1977). Physiological activity and receptor binding of 9 $\alpha$  fluorohydrocortisone. *78*(2), 747-753.
- Arlt, W., & Allolio, B.J.T.L. (2003). Adrenal insufficiency. *361*(9372), 1881-1893.
- Association, A.P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Bagley, J., & Moghaddam, B. (1997). Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline or diazepam. *Neuroscience*, *77*(1), 65-73.
- Bailey, J., Papadopoulos, A., Lingford-Hughes, A., & Nutt, D. (2007). D-Cycloserine and performance under different states of anxiety in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *193*(4), 579-585.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of autism and developmental disorders*, *34*(2), 163-175.
- Batson, C.D., Sager, K., Garst, E., Kang, M., Rubchinsky, K., & Dawson, K. (1997). Is empathy-induced helping due to self–other merging? *Journal of personality and social psychology*, *73*(3), 495.
- Behnken, A., Bellingrath, S., Symanczik, J.-P., Rieck, M.J., Zavorotnyy, M., Domschke, K., Arolt, V., & Zwanzger, P. (2013). Associations between cognitive performance and cortisol reaction to the DEX/CRH test in patients recovered from depression. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(3), 447-454.
- Benveniste, M., & Mayer, M.L. (1991). Kinetic analysis of antagonist action at N-methyl-D-aspartic acid receptors. Two binding sites each for glutamate and glycine. *Biophysical journal*, *59*(3), 560-573.
- Berardelli, R., Karamouzis, I., D'Angelo, V., Zichi, C., Fussotto, B., Giordano, R., Ghigo, E., & Arvat, E. (2013). Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in humans. *Endocrine*, *43*(1), 51-58.
- Blaeser-Kiel, G. (2013). Einzigartiges Wirkprinzip erweitert das therapeutische Repertoire. from Deutsche Ärzteblatt <https://www.aerzteblatt.de/archiv/137193/Depressive-Stoerungen-Einzigartiges-Wirkprinzip-erweitert-das-therapeutische-Repertoire>
- Blair, R.J.R. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and cognition*, *14*(4), 698-718.
- Bora, E., Harrison, B., Yücel, M., & Pantelis, C.J.P.m. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *43*(10), 2017-2026.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., De Girolamo, G., De Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., & Iwata, N. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, *9*(1), 90.
- Call, J., & Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in cognitive sciences*, *12*(5), 187-192.
- Carter, C.S. (2007). Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behavioural brain research*, *176*(1), 170-186.
- Clark, L., Chamberlain, S.R., & Sahakian, B.J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annual review of neuroscience*, *32*, 57-74.
- Clements, J., & Westbrook, G. (1991). Activation kinetics reveal the number of glutamate and glycine binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Neuron*, *7*(4), 605-613.

- Cornelisse, S., Joëls, M., & Smeets, T.J.N. (2011). A randomized trial on mineralocorticoid receptor blockade in men: effects on stress responses, selective attention, and memory. *36*(13), 2720.
- Coursin, D.B., & Wood, K.E.J.J. (2002). Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *287*(2), 236-240.
- Crane, G.E. (1959). Cyloserine as an antidepressant agent. *American Journal of Psychiatry*, *115*(11), 1025-1026.
- Davis, M.H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of personality and social psychology*, *44*(1), 113.
- de Kloet, E., Meijer, O., de Nicola, A., de Rijk, R., & Joëls, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Frontiers in neuroendocrinology*.
- De Kloet, E., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M., Hasselmann, H., Kliegel, D., & Joëls, M.J.J.o.n. (2016). Stress and depression: a crucial role of the mineralocorticoid receptor. *28*(8).
- De Kloet, E.J.E.j.o.p. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: mediating, multitasking, coordinating, integrating. *719*(1-3), 53-62.
- De Kloet, E.R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, *6*(6), 463.
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., & Joels, M.J.E.r. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *19*(3), 269-301.
- de Kloet, E.R.J.E. (2014). From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *155*(8), 2754-2769.
- de Kloet, E.R.J.E.r. (2003). Hormones, brain and stress. *37*(2), 51.
- De Waal, F.B. (2008). Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu. Rev. Psychol.*, *59*, 279-300.
- de Weerth, C., Zijl, R.H., & Buitelaar, J.K. (2003). Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early human development*, *73*(1-2), 39-52.
- Decety, J., Echols, S., & Correll, J. (2010). The blame game: the effect of responsibility and social stigma on empathy for pain. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(5), 985-997.
- Decety, J., & Jackson, P.L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, *3*(2), 71-100.
- Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. *The scientific World journal*, *6*, 1146-1163.
- Deshpande, D., Alffenaar, J.-W.C., Köser, C.U., Dheda, K., Chapagain, M.L., Simbar, N., Schön, T., Sturkenboom, M.G., McIlleron, H., & Lee, P.S. (2018). D-Cycloserine pharmacokinetics/pharmacodynamics, susceptibility, and dosing implications in multidrug-resistant tuberculosis: a Faustian deal. *Clinical Infectious Diseases*, *67*(suppl\_3), S308-S316.
- Deuter, C.E., Wingenfeld, K., Schultebrucks, K., Hellmann-Regen, J., Piber, D., & Otte, C.J.P. (2017). Effects of mineralocorticoid-receptor stimulation on risk taking behavior in young healthy men and women. *75*, 132-140.
- DGPPN, B., KBV, A., AkdÄ, B., BApK, D., DEGAM, D., & DGPs, D. (2015). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression–Langfassung, 2. Auflage. Version 5. In.
- Duesenberg, M., Weber, J., Schulze, L., Schaeuffele, C., Roepke, S., Hellmann-Regen, J., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2016). Does cortisol modulate emotion recognition and empathy? *Psychoneuroendocrinology*, *66*, 221-227.
- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H.R., Wolf, O.T., & Convit, A. (2008). Dissociation of Cognitive and Emotional Empathy in Adults with Asperger

- Syndrome Using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 464-473. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0486-x>. doi:10.1007/s10803-007-0486-x
- Esposito, D., Pasquali, D., Johannsson, G.J.T.J.o.C.E., & Metabolism. (2017). Primary adrenal insufficiency: managing mineralocorticoid replacement therapy. *103*(2), 376-387.
- Feld, G.B., Lange, T., Gais, S., & Born, J. (2013). Sleep-dependent declarative memory consolidation—unaffected after blocking NMDA or AMPA receptors but enhanced by NMDA coagonist D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2688-2697.
- Femenía, T., Gómez-Galán, M., Lindskog, M., & Magara, S. (2012). Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain research*, 1476, 58-70.
- Flood, J.F., Morley, J.E., & Lanthorn, T.H. (1992). Effect on memory processing by D-cycloserine, an agonist of the NMDA/glycine receptor. *European journal of pharmacology*, 221(2-3), 249-254.
- Frith, U., & Frith, C.D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*.
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of disease*, 52, 24-37.
- Fuchs, K.A. (2014). *Emotionserkennung und Empathie: Eine multimethodale psychologische Studie am Beispiel von Psychopathie und sozialer Ängstlichkeit*: Springer-Verlag.
- Funder, M., John W. (1997). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annual review of medicine*, 48(1), 231-240.
- Geerling, J.C., & Loewy, A.D.J.A.J.o.P.-R.P. (2009). Aldosterone in the brain. *297*(3), F559-F576.
- Gomez, R.G., Fleming, S.H., Keller, J., Flores, B., Kenna, H., DeBattista, C., Solvason, B., & Schatzberg, A.F. (2006). The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biological psychiatry*, 60(5), 472-478.
- Groch, S., Wilhelm, I., Lange, T., & Born, J.J.P. (2013). Differential contribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors to memory formation during sleep. *38*(12), 2962-2972.
- Groeneweg, F.L., Karst, H., de Kloet, E.R., Joëls, M.J.M., & endocrinology, c. (2012). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *350*(2), 299-309.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56.
- Harris, A., Holmes, M., De Kloet, E., Chapman, K., & Seckl, J.J.P. (2013). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour. *38*(5), 648-658.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological psychiatry*, 54(12), 1389-1398.
- Henkens, M.J., van Wingen, G.A., Joëls, M., & Fernández, G.J.P.o.t.N.A.o.S. (2011). Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. *108*(14), 5801-5806.
- Heresco-Levy, U., Gelfin, G., Bloch, B., Levin, R., Edelman, S., Javitt, D.C., & Kremer, I. (2013). A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 501-506.
- Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blanaru, M., & Kremer, I. (2006). Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 239-243.

- Hidy, P.H., Hodge, E., Young, V.V., Harned, R.L., Brewer, G.A., Phillips, W., Runge, W., Stavely, H.E., Pohland, A., & Boaz, H. (1955). STRUCTURE AND REACTIONS OF CYCLOSERINE1. *Journal of the American Chemical Society*, 77(8), 2345-2346.
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2009). Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biological psychiatry*, 66(9), 879-885.
- Hinkelmann, K., Wingenfeld, K., Kuehl, L.K., Fleischer, J., Heuser, I., Wiedemann, K., & Otte, C.J.N.o.a. (2015). Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. 36(2), 919-924.
- Holmes, M.C., Seckl, J.R.J.M., & endocrinology, c. (2006). The role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. 248(1-2), 9-14.
- Holsboer, F., & Ising, M.J.A.r.o.p. (2010). Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. 61, 81-109.
- Hörtnagl, C.M., Oberheinricher, S., & Hofer, A. (2014). Social cognition in patients with mood disorders: part I: major depressive disorder: a comprehensive review of the literature. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 28(2), 74.
- Huo, R., Zeng, B., Zeng, L., Cheng, K., Li, B., Luo, Y., Wang, H., Zhou, C., Fang, L., Li, W.J.F.i.c., & microbiology, i. (2017). Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis. 7, 489.
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O.A., Cohen, M.X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., & Maier, W. (2010). Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *Journal of Neuroscience*, 30(14), 4999-5007.
- Ickes, W.J. (1997). *Empathic accuracy*: Guilford Press.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine reviews*, 12(2), 118-134.
- Jahoda, G. (2005). Theodor Lipps and the shift from "sympathy" to "empathy". *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, 41(2), 151-163.
- James, S.L., Abate, D., Abate, K.H., Abay, S.M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., & Abdelalim, A. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858.
- Javitt, D.C., Schoepp, D., Kalivas, P.W., Volkow, N.D., Zarate, C., Merchant, K., Bear, M.F., Umbricht, D., Hajos, M., & Potter, W.Z. (2011). Translating glutamate: from pathophysiology to treatment. In: American Association for the Advancement of Science.
- Ježová, D., Juránková, E., Mosnářová, A., & Křiška, M. (1996). Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta neurobiologiae experimentalis*.
- Joëls, M., Fernandez, G., & Roozendaal, B.J.T.i.c.s. (2011). Stress and emotional memory: a matter of timing. 15(6), 280-288.
- Joels, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E.R.J.T.i.n. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. 31(1), 1-7.
- Joëls, M., Pasricha, N., & Karst, H.J.E.J.o.P. (2013). The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain. 719(1-3), 44-52.
- Joëls, M., Sarabdjitsingh, R.A., & Karst, H.J.P.r. (2012). Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. 64(4), 901-938.
- Kalman, B.A., & Spencer, R.L.J.E. (2002). Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain. 143(11), 4184-4195.



- Kellough, J.L., Beevers, C.G., Ellis, A.J., & Wells, T.T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour research and therapy*, 46(11), 1238-1243.
- Kempton, M.J., Salvador, Z., Munafò, M.R., Geddes, J.R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S.C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 68(7), 675-690.
- Klok, M., Giltay, E., Van der Does, A., Geleijnse, J., Antypa, N., Penninx, B., De Geus, E., Willemsen, G., Boomsma, D., & Van Leeuwen, N.J.T.P. (2011a). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *1*(12), e62.
- Klok, M.D., Alt, S.R., Lafitte, A.J.I., Turner, J.D., Lakke, E.A., Huitinga, I., Muller, C.P., Zitman, F.G., De Kloet, E.R., & DeRijk, R.H.J.J.o.p.r. (2011b). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *45*(7), 871-878.
- Koolhaas, J.M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S.F., Flügge, G., Korte, S.M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P.J.N., & Reviews, B. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *35*(5), 1291-1301.
- Kuehl Jr, F.A., Wolf, F.J., Trenner, N.R., Peck, R.L., Buhs, R.P., Howe, E., Putter, I., Hunnewell, B.D., Ormond, R., & Downing, G. (1955). D-4-Amino-3-isoxazolidone, a new antibiotic. *Journal of the American Chemical Society*, 77(8), 2344-2345.
- Kupfer, D.J., Frank, E., & Phillips, M.L.J.T.L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *379*(9820), 1045-1055.
- Lackner, C.L., Bowman, L.C., & Sabbagh, M.A. (2010). Dopaminergic functioning and preschoolers' theory of mind. *Neuropsychologia*, 48(6), 1767-1774.
- Langford, D.J., Crager, S.E., Shehzad, Z., Smith, S.B., Sotocinal, S.G., Levenstadt, J.S., Chanda, M.L., Levitin, D.J., & Mogil, J.S. (2006). Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*, 312(5782), 1967-1970.
- Lanthorn, T. (1994). D-Cycloserine: Agonist turned antagonist. *Amino Acids*, 6(3), 247-260.
- Leppänen, J.M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current opinion in psychiatry*, 19(1), 34-39.
- Levine, S.J.P. (2005). Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *30*(10), 939-946.
- López, J.F., Chalmers, D.T., Little, K.Y., & Watson, S.J.J.B.P. (1998). Regulation of serotonin<sub>1A</sub>, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *43*(8), 547-573.
- Lowy, M.T., Gault, L., & Yamamoto, B.K. (1993). Rapid communication: adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *Journal of neurochemistry*, 61(5), 1957-1960.
- Lowy, M.T., Wittenberg, L., & Yamamoto, B.K. (1995). Effect of acute stress on hippocampal glutamate levels and spectrin proteolysis in young and aged rats. *Journal of neurochemistry*, 65(1), 268-274.
- Madden, D.R. (2002). The structure and function of glutamate receptor ion channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 91-101.
- McEwen, B.S.J.A.o.t.N.Y.a.o.s. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *840*(1), 33-44.
- McEwen, B.S.J.B.r. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *886*(1-2), 172-189.
- McKay, M.S., & Zakzanis, K.K.J.J.o.P.R. (2010). The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *44*(3), 183-192.

- Medina, A., Seasholtz, A.F., Sharma, V., Burke, S., Bunney Jr, W., Myers, R.M., Schatzberg, A., Akil, H., & Watson, S.J. (2013). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(3), 307-314.
- Mitchell, J.P. (2009). Inferences about mental states. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), 1309-1316.
- Modi, M.E., & Young, L.J. (2011). D-cycloserine facilitates socially reinforced learning in an animal model relevant to autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 70(3), 298-304.
- Moghaddam, B. (1993). Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. *Journal of neurochemistry*, 60(5), 1650-1657.
- Monahan, J.B., Handelmann, G.E., Hood, W.F., & Cordi, A.A. (1989). D-cycloserine, a positive modulator of the N-methyl-D-aspartate receptor, enhances performance of learning tasks in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34(3), 649-653.
- Müller, M.B., Zimmermann, S., Sillaber, I., Hagemeyer, T.P., Deussing, J.M., Timpl, P., Kormann, M.S., Droste, S.K., Kühn, R., & Reul, J.M. (2003). Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nature neuroscience*, 6(10), 1100.
- Murray, C.J., Lopez, A.D., & Organization, W.H. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary.
- Nitsche, M.A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578.
- Oelkers, W., Buchen, S., Diederich, S., Krain, J., Muhme, S., Schöneshöfer, M.J.T.J.o.C.E., & Metabolism. (1994). Impaired renal 11 beta-oxidation of 9 alpha-fluorocortisol: an explanation for its mineralocorticoid potency. 78(4), 928-932.
- Offe, H. (1988). Historical introduction and chemical characteristics of antituberculosis drugs. In *Antituberculosis drugs* (pp. 1-30): Springer.
- Onur, O.A., Schlaepfer, T.E., Kukolja, J., Bauer, A., Jeung, H., Patin, A., Otte, D.-M., Shah, N.J., Maier, W., & Kendrick, K.M. (2010). The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans. *Biological psychiatry*, 67(12), 1205-1211.
- Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., & Schatzberg, A.F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16065.
- Otte, C., Hinkelmann, K., Moritz, S., Yassouridis, A., Jahn, H., Wiedemann, K., & Kellner, M.J.J.o.p.r. (2010). Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. 44(6), 339-346.
- Otte, C., Moritz, S., Yassouridis, A., Koop, M., Madrischewski, A.M., Wiedemann, K., & Kellner, M.J.N. (2007). Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition. 32(1), 232.
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L.K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., Regen, F., Bajbouj, M., Zimmermann-Viehoff, F., & Wiedemann, K.J.N. (2015). Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. 40(2), 386.

- Pace, T.W., Spencer, R.L.J.A.J.o.P.-E., & Metabolism. (2005). Disruption of mineralocorticoid receptor function increases corticosterone responding to a mild, but not moderate, psychological stressor.
- Pariante, C.M., & Lightman, S.L.J.T.i.n. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *31*(9), 464-468.
- Parker, K.J., Schatzberg, A.F., & Lyons, D.M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and behavior*, *43*(1), 60-66.
- Peyrovian, B., Rosenblat, J.D., Pan, Z., Iacobucci, M., Brietzke, E., & McIntyre, R.S. (2019). The glycine site of NMDA receptors: a target for cognitive enhancement in psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B.S., & Sanacora, G. (2012). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(1), 22-37.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*, *202*(4367), 532-535.
- Qi, X.-R., Kamphuis, W., Wang, S., Wang, Q., Lucassen, P.J., Zhou, J.-N., & Swaab, D.F. (2013). Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(6), 863-870.
- Quinkler, M., Oelkers, W., Remde, H., Allolio, B.J.B.P., Endocrinology, R.C., & Metabolism. (2015). Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *29*(1), 17-24.
- Reul, J., & Kloet, E.d. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505-2511.
- Reul, J.M., Gesing, A., Droste, S., Stec, I.S., Weber, A., Bachmann, C., Bilang-Bleuel, A., Holsboer, F., & Linthorst, A.C.J.E.j.o.p. (2000). The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *405*(1-3), 235-249.
- Reznikov, L.R., Grillo, C.A., Piroli, G.G., Pasumarthi, R.K., Reagan, L.P., & Fadel, J. (2007). Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *European Journal of Neuroscience*, *25*(10), 3109-3114.
- Rimmele, U., Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J.J.N. (2013). Blocking mineralocorticoid receptors impairs, blocking glucocorticoid receptors enhances memory retrieval in humans. *38*(5), 884.
- Ritter, K., Dziobek, I., Preißler, S., Rüter, A., Vater, A., Fydrich, T., Lammers, C.-H., Heekeren, H.R., & Roepke, S. (2011). Lack of empathy in patients with narcissistic personality disorder. *Psychiatry research*, *187*(1-2), 241-247.
- Rock, P., Roiser, J., Riedel, W., & Blackwell, A. (2014a). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*(10), 2029.
- Rock, P., Roiser, J., Riedel, W., & Blackwell, A.J.P.m. (2014b). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *44*(10), 2029-2040.
- Romero, L.M., Dickens, M.J., Cyr, N.E.J.H., & behavior. (2009). The reactive scope model—a new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *55*(3), 375-389.
- Schade, S., & Paulus, W. (2016). D-cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(4).
- Schaipp, C. (2001). *Validität und diagnostische Brauchbarkeit ausgewählter indirekter und direkter Befragungsmethoden zur Diagnostik von Aggressivität, Neurotizismus bzw. psychischer Stabilität*: Herbert Utz Verlag.

- Schatzberg, A.F.J.T.W.J.o.B.P. (2015). Anna-Monika Award Lecture, DGPPN Kongress, 2013: The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in the pathogenesis of psychotic major depression. *16*(1), 2-11.
- Schlosser, N., Wolf, O.T., & Wingefeld, K. (2011). Cognitive correlates of hypothalamic–pituitary–adrenal axis in major depression. *Expert review of endocrinology & metabolism*, *6*(1), 109-126.
- Schoepp, D.D. (2001). Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *299*(1), 12-20.
- Scholl, J., Günthner, J., Kolling, N., Favaron, E., Rushworth, M.F., Harmer, C.J., & Reinecke, A. (2014). A role beyond learning for NMDA receptors in reward-based decision-making—a pharmacological study using d-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, *39*(12), 2900-2909.
- Schreiter, S., Pijnenborg, G., & Aan Het Rot, M. (2013). Empathy in adults with clinical or subclinical depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *150*(1), 1-16.
- Seckl, J.R., & Fink, G.J.N. (1992). Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *55*(6), 621-626.
- Seedat, S., Scott, K.M., Angermeyer, M.C., Berglund, P., Bromet, E.J., Brugha, T.S., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J.M., & Jin, R. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of general psychiatry*, *66*(7), 785-795.
- Selye, H. (2013). *Stress in health and disease*: Butterworth-Heinemann.
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Glod, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *6*(10), 851-861.
- Shamay-Tsoory, S.G. (2011). The neural bases for empathy. *The Neuroscientist*, *17*(1), 18-24.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., & Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, *132*(3), 617-627.
- Smeets, T., Dziobek, I., Wolf, O.T.J.H., & Behavior. (2009). Social cognition under stress: differential effects of stress-induced cortisol elevations in healthy young men and women. *55*(4), 507-513.
- Smith, S.M., & Vale, W.W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, *8*(4), 383.
- Stetler, C., & Miller, G.E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, *73*(2), 114-126.
- Taylor, S.E., Klein, L.C., Lewis, B.P., Gruenewald, T.L., Gurung, R.A., & Updegraff, J.A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychological review*, *107*(3), 411.
- ter Heegde, F., De Rijk, R.H., & Vinkers, C.H. (2015). The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology*, *52*, 92-110.
- Ter Horst, J., Carobrez, A., Van Der Mark, M., De Kloet, E., & Oitzl, M. (2012a). Sex differences in fear memory and extinction of mice with forebrain-specific disruption of the mineralocorticoid receptor. *European Journal of Neuroscience*, *36*(8), 3096-3102.
- Ter Horst, J., De Kloet, E., Schächinger, H., & Oitzl, M. (2012b). Relevance of stress and female sex hormones for emotion and cognition. *Cellular and molecular neurobiology*, *32*(5), 725-735.

- Ter Horst, J.P., van der Mark, M., Kentrop, J., Arp, M., van der Veen, R., De Kloet, R., & Oitzl, M.S.J.F.i.b.n. (2014). Deletion of the forebrain mineralocorticoid receptor impairs social discrimination and decision-making in male, but not in female mice. *8*, 26.
- Thompson, L.T., Moskal, J.R., & Disterhoft, J.F. (1992). Hippocampus-dependent learning facilitated by a monoclonal antibody or D-cycloserine. *Nature*, *359*(6396), 638-641.
- Tibi-Elhanany, Y.J.T.I.j.o.p., & sciences, r. (2011). Social cognition in social anxiety: first evidence for increased empathic abilities. *48*(2), 98.
- Tomova, L., von Dawans, B., Heinrichs, M., Silani, G., & Lamm, C.J.P. (2014). Is stress affecting our ability to tune into others? Evidence for gender differences in the effects of stress on self-other distinction. *43*, 95-104.
- Tone, E.B., & Tully, E.C. (2014). Empathy as a “risky strength”: A multilevel examination of empathy and risk for internalizing disorders. *Development and psychopathology*, *26*(4pt2), 1547-1565.
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., Hansen, K.B., Yuan, H., Myers, S.J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews*, *62*(3), 405-496.
- Treccani, G., Musazzi, L., Perego, C., Milanese, M., Nava, N., Bonifacino, T., Lamanna, J., Malgaroli, A., Drago, F., & Racagni, G. (2014). Stress and corticosterone increase the readily releasable pool of glutamate vesicles in synaptic terminals of prefrontal and frontal cortex. *Molecular psychiatry*, *19*(4), 433-443.
- Ulbrich, M.H., & Isacoff, E.Y. (2008). Rules of engagement for NMDA receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(37), 14163-14168.
- van Ast, V.A., Cornelisse, S., Meeter, M., Joëls, M., & Kindt, M.J.B.P. (2013). Time-dependent effects of cortisol on the contextualization of emotional memories. *74*(11), 809-816.
- van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., & David, A.S. (2010). Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 935-946.
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage*, *48*(3), 564-584.
- Venero, C., & Borrell, J. (1999). Rapid glucocorticoid effects on excitatory amino acid levels in the hippocampus: a microdialysis study in freely moving rats. *European Journal of Neuroscience*, *11*(7), 2465-2473.
- Vogel, S., Fernández, G., Joëls, M., & Schwabe, L. (2016). Cognitive adaptation under stress: a case for the mineralocorticoid receptor. *Trends in cognitive sciences*, *20*(3), 192-203.
- Von Dawans, B., Fischbacher, U., Kirschbaum, C., Fehr, E., & Heinrichs, M.J.P.s. (2012). The social dimension of stress reactivity: acute stress increases prosocial behavior in humans. *23*(6), 651-660.
- Wagner, S., Doering, B., Helmreich, I., Lieb, K., & Tadić, A.J.A.P.S. (2012). A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *125*(4), 281-292.
- Walter, H. (2012). Social cognitive neuroscience of empathy: concepts, circuits, and genes. *Emotion Review*, *4*(1), 9-17.
- Watson, G.B., Bolanowski, M.A., Baganoff, M.P., Deppeler, C.L., & Lanthorn, T.H. (1990). D-Cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Brain research*, *510*(1), 158-160.
- Watson, S., & Mackin, P. (2006). HPA axis function in mood disorders. *Psychiatry*, *5*(5), 166-170.
- WHO. (2018). Depression. 2018, 22 March.
- Wilbertz, G., Brakemeier, E.-L., Zobel, I., Härter, M., & Schramm, E.J.J.o.a.d. (2010). Exploring preoperational features in chronic depression. *124*(3), 262-269.

- Wingenfeld, K., Kuehl, L.K., Dziobek, I., Roepke, S., Otte, C., & Hinkelmann, K. (2016). Effects of mineralocorticoid receptor blockade on empathy in patients with major depressive disorder. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 16*(5), 902-910.
- Wingenfeld, K., Kuehl, L.K., Janke, K., Hinkelmann, K., Dziobek, I., Fleischer, J., Otte, C., & Roepke, S. (2014). Enhanced emotional empathy after mineralocorticoid receptor stimulation in women with borderline personality disorder and healthy women. *Neuropsychopharmacology, 39*(8), 1799.
- Wingenfeld, K., & Otte, C.J.P. (2018). Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease.
- Wingenfeld, K., & Wolf, O.T. (2015). Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder-2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology, 51*, 282-295.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung.
- Wolf, O.T., Schulte, J.M., Drimalla, H., Hamacher-Dang, T.C., Knoch, D., & Dziobek, I. (2015). Enhanced emotional empathy after psychosocial stress in young healthy men. *Stress, 18*(6), 631-637.
- Wolkenstein, L., Schönenberg, M., Schirm, E., & Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but I can't deal with it: impaired theory of mind in depression. *Journal of affective disorders, 132*(1-2), 104-111.
- Yuen, E.Y., Liu, W., Karatsoreos, I.N., Feng, J., McEwen, B.S., & Yan, Z. (2009). Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(33), 14075-14079.
- Yuen, E.Y., Liu, W., Karatsoreos, I.N., Ren, Y., Feng, J., McEwen, B.S., & Yan, Z. (2011). Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Molecular psychiatry, 16*(2), 156-170.
- Zaki, J., & Ochsner, K.N. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature neuroscience, 15*(5), 675.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ikram Abu-Tir, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Effekte der Mineralocorticoid-Rezeptor Stimulation und der NMDA-Rezeptor Stimulation auf soziale Kognition bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden/ Effects of mineralocorticoid receptor stimulation and NMDA receptor stimulation on social cognition in patients with major depression and healthy controls“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift



## 7 Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ikram Abu-Tir hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1:**

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Salchow, P., Abu-Tir, I., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020b). Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1-10.

Beitrag im Einzelnen:

Ikram Abu-Tir war verantwortlich für die Rekrutierung geeigneter gesunder Kontrollprobanden, welche in Alter, Geschlecht und Bildungsstand zu den depressiven Patienten parallelisiert wurden. Zur Rekrutierung zählten (Telefon-) Screenings, eine körperliche Untersuchung mit neurologischem Schwerpunkt, eine Blutabnahme und das Anfertigen eines Elektrokardiogramms. Weiterhin war Ikram Abu-Tir zuständig für die Organisation und Koordinierung der Testtermine, die Durchführung der einzelnen Testungen inklusive der präanalytischen Vorbereitung der Speichelproben und für die Einpflegung der Daten der physiologischen Stressreaktion in eine Datenbank.

### **Publikation 2:**

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Abu-Tir, I., Deuter, C.E., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020a). Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 1-9.

Beitrag im Einzelnen:

Ikram Abu-Tir war verantwortlich für die Rekrutierung geeigneter gesunder Kontrollprobanden, welche in Alter, Geschlecht und Bildungsstand zu den depressiven Patienten parallelisiert wurden. Zur Rekrutierung zählten (Telefon-) Screenings, eine körperliche Untersuchung mit neurologischem Schwerpunkt, eine Blutabnahme und das Anfertigen eines Elektrokardiogramms. Weiterhin war Ikram Abu-Tir zuständig für die Organisation und Koordinierung der Testtermine, die Durchführung der einzelnen Testungen inklusive der

präanalytischen Vorbereitung der Speichelproben, die Einpflegung der Daten in eine Datenbank sowie der Teilauswertung der Ergebnisse des Multifaceted Empathy Tests.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

## 8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Publikationsliste

### **Publikation 1:**

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Salchow, P., Abu-Tir, I., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020b). Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 1-10.

### **Publikation 2:**

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W.R., Abu-Tir, I., Deuter, C.E., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020a). Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 1-9.

## 10 Danksagung

Für die Erstellung dieser Doktorarbeit gilt mein besonderer Dank


Herrn Prof. Dr. med. Christian Otte

Frau Prof. Dr. rer. nat. Katja Wingenfeld

Jan Nowacki

Meiner Familie.

# 11 Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin




CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

**Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)**  
Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucherschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Abu Tir, Ikram  
**Emailadresse:** [REDACTED]  
**Matrikelnummer:** [REDACTED]  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. Christian Otte, Jan Nowacki  
**Promotionsinstitution/ Klinik:** Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Abu Tir innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.05.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Multiples Testen*
- *ANOVA mit Messwiederholung*


Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 03.05.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: [REDACTED]

[REDACTED]

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel



CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117  
Stütz Reinhardtstr. 58