

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

DISSERTATION

Auswirkungen noradrenerger Stimulation auf die kognitive Flexibilität bei
Patienten mit Major Depression

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jasmin Williams

aus München

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Deuter, C. E., Wingenfeld, K., Otte, C., Bustami, J., Kaczmarczyk, M. & Kuehl, L. K. (2020).

Noradrenergic System And Cognitive Flexibility: Disentangling The Effects Of Depression And Childhood Trauma. *J Psychiatr Res*, 125, pp.136-143.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract	8
1. Einleitung	11
1.1 Major Depression und Exekutivfunktionen	11
1.1.1 Beschreibung des Krankheitsbildes „Depression“	11
1.1.1.1 Epidemiologische und ökonomische Daten	11
1.1.1.2 Definition und Diagnosekriterien	12
1.1.2 Exekutivfunktionen mit Fokus auf kognitiver Flexibilität	14
1.1.3 Beeinträchtigung kognitiver Leistungsfähigkeit bei Depression	16
1.2 Veränderungen des noradrenergen Systems bei Major Depression	18
1.2.1 Die physiologische Stressantwort	19
1.2.1.1 Das Locus Coeruleus-Noradrenalin-System	20
1.2.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	21
1.2.1.3 Die noradrenergen Rezeptoren	24
1.2.2 Dysregulation des Stresssystems bei Depression	26
1.3 Noradrenalin und kognitive Flexibilität	28
1.3.1 Einfluss des noradrenergen Systems auf kognitive Flexibilität	28
1.3.2 Noradrenerge Stimulation mittels des Pharmakons Yohimbin	32
1.4 Zielsetzung der Dissertation	34
1.4.1 Hypothese I	34
1.4.2 Hypothese II	35
2. Material und Methoden	36
2.1 Überblick	36
2.2 Probandenkollektiv	36
2.2.1 Rekrutierung von depressiven Testpersonen	36
2.2.2 Rekrutierung gesunder Kontrollprobanden	38
2.2.3 Psychometrische Begutachtung der Probanden	39
2.2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-V Achse I	39
2.2.3.2 Hamilton Depressionsskala	39
2.2.3.3 Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale	40

2.2.3.4 Beck's Depressionsinventar	40
2.2.4 Organisation, Ethik, Einverständniserklärung	41
2.3 Studiendesign	41
2.3.1 Studienablauf	41
2.3.2 Untersuchungsablauf	42
2.3.3 Ablauf des „Task Switching“-Paradigmas	45
2.3.4 Pharmakologische Intervention	47
2.3.5 Physiologische Indikatoren der pharmakologischen Manipulation	48
2.3.6 Selbsteinschätzung des psychischen Befindens über den Untersuchungsverlauf	48
2.3.6.1 State-Trait-Anxiety-Angstinventar	48
2.3.6.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	49
2.4 Statistische Datenauswertung	50
3. Ergebnisse	51
3.1 Beschreibung der Stichprobe	51
3.2 Überprüfung der Yohimbin induzierten noradrenergen Stimulation	53
3.2.1 Blutdruck	53
3.2.2 Herzrate	57
3.2.3 Alpha-Amylase	59
3.3 Überprüfung des psychischen Befindens über den Untersuchungsverlauf	60
3.3.1 State-Trait-Angstinventar	60
3.3.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	61
3.4 Ergebnisse des „Task Switching“-Paradigmas	64
3.4.1 Reaktionszeit	64
3.4.2 Antwortrichtigkeit	66
4. Diskussion	68
4.1 Hypothese I	69
4.2 Hypothese II	72
4.3 Zusammenfassung und Ausblick	78
Literaturverzeichnis	79
Eidesstaatliche Erklärung	96
Anteilerklärung	97
Curriculum Vitae	98
Publikationsliste	98
Danksagung	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Projektionen des LC-NA-Systems (Morris et al. 2020, Lizenz: CC BY NC)	20
Abbildung 2: Die Regelkreise der HHNA und des LC	23
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Signalkaskaden adrenerger Rezeptoren	25
Abbildung 4: Positiver Einfluss von α_2 -Rezeptoren auf ZNS Regionen der Exekutivfunktionen bei Gesunden (Arnsten et al., 2015, Lizenz: CC BY NC SA)	31
Abbildung 5: Negativer Einfluss von α_1 -Rezeptoren auf kognitive Leistungsfähigkeit bei Gesunden (Arnsten et al., 2015, Lizenz: CC BY NC SA)	31
Abbildung 6: Studienablauf	42
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Ablaufs eines Untersuchungstages	44
Abbildung 8: Veranschaulichung des „None-Switch-Trials“ und „Switch-Trials“	46
Abbildung 9: Mittlere systolische Blutdruckwerte (in mmHg) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwert \pm 1SD)	54
Abbildung 10: Mittlere diastolische Blutdruckwerte (in mmHg) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwerte \pm 1SD)	56
Abbildung 11: Mittlere Herzrate (bpm) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwerte \pm 1SD)	58
Abbildung 12: Verlauf der sAA-Mittelwerte (in U/ml) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über die sechs Messzeitpunkte (Mittelwerte \pm 1SD)	59
Abbildung 13: Reaktionszeit (in ms) in den „None-Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)	65
Abbildung 14: Reaktionszeit (in ms) in den „Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)	65
Abbildung 15: Antwortrichtigkeit des „None-Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)	67
Abbildung 16: Antwortrichtigkeit des „Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)	67

Tabellenverzeichnis

Table 1: Diagnosekriterien einer schweren depressiven Episode nach DSM-V (American Psychiatric Association, 2013)	13
Table 2: Depressionskriterien nach ICD-10 (World Health Organization, 1993)	13
Table 3: Zuordnung Cue Target zur geltenden Aufgabenregel	47
Table 4: Soziodemographische Daten der Stichprobe unterteilt in Patienten MDD und gesunde Kontrollprobanden (SD = Standard Deviation, NA = Not applicable)	52
Table 5: Absolute systolische Blutdruckwerte (in mmHg) von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	54
Table 6: Absolute Werte des diastolischen Blutdruckwerte (in mmHg) von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	56
Table 7: Absolute Werte der Herzrate von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) in Schlägen pro Minute im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	58
Table 8: Absolute Punktwerte des STAI von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	60
Table 9: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Gute-Schlechte Stimmung“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	61
Table 10: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Ruhe-Unruhe“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	62
Table 11: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Wach-Müde“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	63

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriores Cingulum
ACTH	Adrenocorticotropin
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
AR	Adrenerger Rezeptor
α_2 AR	α_2 -Adrenorezeptor
BDI	Beck's Depressionsinventar
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
EF	Exekutivfunktionen
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GC	Glucocorticoide
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HC	Healthy-Controls
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
LC	Locus Coeruleus
LC-NA	Locus Coeruleus-Noradrenalin-System
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depressive Disorder
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
PFC	Präfrontaler Cortex
PNS	Peripheres Nervensystem
PVN	Nucleus paraventricularis
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
sAA	Speichel Alpha-Amylase
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-V Achse I
SNS	Sympathisches Nervensystem
STAI	State-Trait-Angstinventar
YOH	Yohimbin
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract

Background

Depressive disorders are associated with cognitive impairments, which in turn have been linked, besides other factors, to a dysregulation in the locus coeruleus-noradrenergic system.

Recent research suggests a decrease in central noradrenaline in depressed patients, which may be due to higher sensitivity and density of noradrenergic α_2 -receptors. The current study investigates the effects of noradrenergic stimulation by administration of the α_2 -antagonist yohimbine on cognitive flexibility in depressed patients compared to healthy controls. We hypothesized an overall lower performance of depressed patients in cognitive flexibility measured by a “task switching”-paradigm. Furthermore, we predicted a beneficial effect of noradrenergic stimulation on “task switching” skills in the depressed group, but not in healthy controls.

Methods

In a placebo controlled, randomised double blind experimental study, 40 patients with major depressive disorder and 40 healthy controls were tested twice with a single dose of 10 mg of yohimbine versus placebo to investigate the effects of noradrenergic stimulation on cognitive flexibility. To test cognitive flexibility, a “task switching”-paradigm was performed. Main outcomes of the “task switching”-paradigm were reaction times and numbers of correct responses. Noradrenergic stimulation was measured via blood pressure, heart rate and salivary alpha-amylase level.

Results

Both groups showed an increase in blood pressure and alpha-amylase after yohimbine administration, which indicated a successful noradrenergic stimulation.

Nevertheless, neither a faster reaction time nor a higher number of correct responses in the “task switching” experiment could be reported after yohimbine across groups.

However, patients with major depressive disorder showed overall significantly worse “task switching” performance compared to the healthy controls ($p = .002$).

Conclusion

Noradrenergic stimulation resulted in no improvement in cognitive flexibility in depressed patients. Nevertheless, this research demonstrates a clear cognitive impairment regarding “task switching” skills in depressed patients compared to healthy controls.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Depressive Störungen gehen häufig mit Beeinträchtigungen kognitiver Leistungsfähigkeit einher, die unter anderem mit einer Dysregulation des Locus Coeruleus-Noradrenalin-Systems in Zusammenhang gebracht werden. Neue Forschungsansätze deuten auf einen niedrigen Spiegel des zentralen Noradrenalins bei depressiven Patienten hin, welcher möglicherweise auf eine erhöhte Sensitivität und Dichte präsynaptischer α_2 -Rezeptoren im Locus Coeruleus zurückzuführen ist.

Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern sich noradrenerge Stimulation, vermittelt durch die Gabe des α_2 -Antagonisten Yohimbin, auf die kognitive Flexibilität von depressiven Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, auswirkt. Als Hypothese wurde von einer verminderten kognitiven Flexibilität depressiver Probanden ausgegangen. Diese wurde anhand eines „Task Switching“-Paradigmas überprüft. Zusätzlich erwarteten wir einen positiven Effekt noradrenerger Stimulation auf „Task Switching“-Fertigkeiten bei depressiven Patienten, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Methodik:

In einem placebo-kontrollierten, randomisierten, doppel-verblindeten, experimentellen Design erhielten 40 Patienten mit einer mindestens mittelschweren Depression und 40 gesunde Kontrollprobanden, an zwei unterschiedlichen Testtagen, je einmalig 10 mg Yohimbin sowie einmalig ein Placebo, um so die Auswirkungen einer noradrenergen Stimulation auf die kognitive Flexibilität zu testen. Zur Untersuchung der kognitiven Flexibilität fand ein „Task Switching“-Paradigma Anwendung.

Die Testergebnisse des „Task Switching“-Paradigmas wurden anhand der Reaktionszeit sowie der Antwortrichtigkeit ausgewertet. Die noradrenerge Stimulation wurde anhand von Blutdruck, Herzrate und Speichel-Alpha-Amylase überprüft.

Ergebnisse:

Blutdrucksteigerung und höhere Alpha-Amylase-Werte in beiden Gruppen bestätigten die erwünschte noradrenerge Stimulation. Es zeigten sich weder gesteigerte Reaktionszeiten noch eine erhöhte Anzahl richtiger Antworten im „Task Switching“-Paradigma nach Yohimbin über die Gruppen hinweg. Insgesamt erzielte die Gruppe depressiver Patienten allerdings signifikant schlechtere „Task Switching“-Ergebnisse als die gesunde Kontrollgruppe ($p = .002$).

Schlussfolgerung:

Noradrenerge Stimulation führte zu keiner Verbesserung der kognitiven Flexibilität bei depressiven Probanden. Nichtsdestotrotz konnten kognitive Defizite in Hinblick auf „Task Switching“-Fertigkeiten bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden.

1. Einleitung

1.1 Major Depression und Exekutivfunktionen

1.1.1 Beschreibung des Krankheitsbildes „Depression“

1.1.1.1 Epidemiologische und ökonomische Daten

Die unipolare Depression zählt mit mehr als 264 Mio. Betroffenen weltweit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Butters et al., 2004, GBD, 2018, WHO, 2020). Sie wirkt sich mannigfaltig auf betroffene Patienten, Wirtschaft, Gesellschaft und zwischenmenschliche Beziehungen aus.

Die Resultate einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (Jacobi et al., 2014) ergaben, dass die nationale Lebenszeitprävalenz für eine depressive Störung bei 11,6% (15,4% Frauen; 7,8% Männer) liegt (Busch, 2013). Zusätzlich besteht ein bedeutsames Risiko für Komorbiditäten wie weitere psychische Krankheitsbilder (Jacobi et al., 2014) als auch somatische Erkrankungen (Penninx et al., 2013, Göthe et al., 2012).

Insbesondere die schwere Depression ist für Betroffene mit einer hohen Krankheitslast („Global burden of disease“) verbunden (Ferrari et al., 2013). So wird die Lebensqualität oft als maßgeblich eingeschränkt erlebt. Das Konzept der DALY (Disability Adjusted Life Years) wird zur Quantifizierung der Krankheitslast herangezogen. Ein DALY kann als ein verlorenes, gesundes Lebensjahr betrachtet werden, dass anhand krankheitsbezogener, verlorener Lebensjahre sowie verlorener Jahre aufgrund von frühzeitigem, krankheitsbedingtem Tod berechnet wird (WHO, 2020). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Erkrankungen einen hohen Verlust an gesunden Lebensjahren verursachen (Ustün et al., 2004, Murray et al., 2012, Ferrari et al., 2013). Die häufig langwierigen Verläufe und Rezidive bei Depression führen oftmals zu längeren Perioden der Arbeitsunfähigkeit (Wittchen and Pittrow, 2002). So bilden depressive Störungen eine der häufigsten Ursachen für Arbeitsausfälle und Arbeitsunfähigkeitsrenten in Deutschland (Ahola et al., 2011, Wedegaertner et al., 2013). Laut Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2015 entstehen durch depressive Erkrankungen jährliche Kosten in Höhe von ca. 8,7 Mrd. Euro für die Volkswirtschaft (Statistisches Bundesamt, 2021). Darüber hinaus existiert eine große Anzahl an Forschungsarbeiten, die Depression mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung bringen (Mykletun et al., 2007, Cuijpers et al., 2013, Almeida et al., 2015).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass depressiven Störungen aufgrund der relativen Häufigkeit, der oft langfristigen Verläufe und der einhergehenden Komplikationen nicht nur eine klinische, sondern auch eine außerordentliche gesundheitspolitische und gesundheitsökonomische Bedeutung zukommt (Robert Koch Institute, 2010). Diese epidemiologischen und statistischen Daten betonen, wie wichtig weitere Forschung auf diesem Gebiet ist, um das Störungsbild sowie dessen pathophysiologischen Hintergrund besser zu verstehen und so optimierte Therapieansätze entwickeln zu können.

1.1.1.2 Definition und Diagnosekriterien

Die Depression zählt zu den affektiven psychischen Erkrankungen. Die Kernsymptomatik umfasst vermehrte Traurigkeit, Interessenlosigkeit sowie Antriebsarmut (WHO, 1993). Betroffene zeigen zudem oftmals kognitive Beeinträchtigungen. So leiden sie beispielsweise unter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen sowie unter einer verschlechterten Gedächtnisleistung (Ilsley et al., 1995, Butters et al., 2004, Snyder, 2013, Semkovska et al., 2019). Ferner kann sich die Depression in Form von somatischen Beschwerden äußern. Dementsprechend leiden Betroffene unter anderem häufiger unter Fatigue, Kopf- und Rückenschmerzen (Currie and Wang, 2004, Nakao and Yano, 2006, Vaccarino et al., 2008). Zudem beeinträchtigen Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit oft maßgeblich das Wohlbefinden der Betroffenen und führen meist zu einem hohen Leidensdruck (WHO, 1993, American Psychiatric Association, 2013).

Eine Diagnose und Abgrenzung zu anderen affektiven Störungen kann mithilfe der diagnostischen Instrumentarien ICD-10 (WHO, 1993) und DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) getroffen werden. Mit diesen Instrumentarien lässt sich auch der Schweregrad einer Depression ermitteln.

Die amerikanischen DSM-V Kriterien unterscheiden zwischen einer Minor und einer Major Depression. Die Major Depression setzt das Erfüllen von mindestens einem Kernsymptome entsprechend depressiver Verstimmung oder vermindertem Interesse und Freudlosigkeit sowie von vier in Tabelle 1 aufgeführten Nebensymptomen voraus. Die ICD-10 teilt depressive Episoden in leicht, mittelgradig und schwer ein (siehe Tabelle 2).

Die Symptome müssen jeweils für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorhanden sein. An dieser Studie nahmen nur Patienten teil, bei denen gemäß DSM-V eine Major Depression beziehungsweise nach ICD-10 eine mindestens mittelschwere Episode diagnostiziert wurde.

DSM-V Kriterien	
Kriterien für eine Episode einer Major Depression	
A	<p>Vorliegen von mind. 5 der folgenden Symptome über mind. 2 Wochen, ein Symptom davon muss entweder "depressive Verstimmung" (1) oder deutlicher Interessenverlust und Freude (2) sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) depressive Verstimmung an fast allen Tagen, die überwiegende Zeit des Tages 2) deutlich vermindertes Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten 3) deutlicher Gewichts-/Appetitverlust 4) Schlaflosigkeit / vermehrter Schlaf 5) Müdigkeit / Energielosigkeit 6) Psychomotorische Unruhe / Verlangsamung 7) Gefühle von Wertlosigkeit / Schuld 8) Verminderte Konzentrationsfähigkeit oder / und verminderte Entscheidungsfähigkeit 9) Wiederholte Gedanken an Tod oder suizidale Handlung
Negativkriterien	
B	Die Kriterien einer gemischten bipolaren Störung sind nicht erfüllt
C	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Einschränkungen
D	Die Symptome sind nicht auf die direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder medizinische Faktoren zurückzuführen

Tabelle 1: Diagnosekriterien einer schweren depressiven Episode nach DSM-V (American Psychiatric Association, 2013)

ICD 10 Kriterien	
Die Einschlusskriterien für eine depressive Episode sind erfüllt, wenn:	
A	<p>Gleichzeitiges Vorliegen von mind. zwei der folgenden Symptome über mind. 2 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - depressive Stimmung in einem für den Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß über die meiste Zeit des Tages - Verlust des Interesses oder der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten - verminderte Energie und erhöhte Ermüdbarkeit
B	<p>Zusätzlich mindestens eines der folgenden Symptome, wobei die Gesamtzahl der Symptome je nach Schweregrad mindestens 4 - 8 beträgt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Vermindertes Konzentrationsvermögen oder Aufmerksamkeitsprobleme 2) Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls 3) Schuld- und Wertlosigkeitsgefühl 4) negatives Zukunftsdenken und Pessimismus 5) Selbstverletzung, suizidale Handlungen oder Gedanken an Suizid 6) Schlafstörungen jeder Art 7) Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit einhergehender Gewichtsveränderung
Abstufung der Depression in Schweregrade	
<p>Leichte Depression: 2 Symptome aus A und insg. mind. 4 Symptome</p> <p>Mittelgradige Depression: 2 Symptome aus A und insg. mind. 6 Symptome</p> <p>Schwere Depression: 3 Symptome aus A und insg. mind. 8 Symptome</p>	

Tabelle 2: Depressionskriterien nach ICD-10 (World Health Organization, 1993)

Die Depression ist eine typisch episodisch verlaufende Erkrankung. Die Krankheitsphasen bestehen für einen begrenzten Zeitraum und können teilweise ohne therapeutische Intervention abklingen (Ustün et al., 2004). Untersuchungen der unbehandelten Depression ergaben eine mittlere Episodendauer von sechs bis acht Monaten, welche jedoch durch pharmakologische Therapien auf durchschnittlich vier Monate verkürzt werden kann (Kessler et al., 2003, Berger and Van Calker, 2004). Hervorzuheben ist, dass der Verlauf depressiver Störungen große interindividuelle Unterschiede aufweist. Neben episodisch-rezidivierenden Prozessen sind auch monophasische Verläufe möglich (DGPPN et al. 2015).

Es sei darauf hingewiesen, dass diese Arbeit nur die unipolare Depression untersucht. Diese grenzt sich von bipolaren Störungen vornehmlich durch das Ausbleiben von hypo-/ manischen Episoden ab (Hirschfeld, 2014).

1.1.2 Exekutivfunktionen mit Fokus auf kognitiver Flexibilität

Bei den „Exekutivfunktionen“ (EF) handelt es sich um komplexe kognitive Kontrollprozesse und behaviorale Regulationsmechanismen, mit denen eigenes Verhalten unter Berücksichtigung der Bedingungen der Umwelt zielgerichtet gesteuert wird (Stuss and Alexander, 2000, Miyake et al., 2000, Alvarez and Emory, 2006).

EF umfassen unter anderem das Arbeitsgedächtnis, strategische Handlungsplanung und -initiierung, Priorisieren von Sachverhalten, Impulskontrolle, Problemlösung, gezielte Aufmerksamkeitssteuerung und die kognitive Flexibilität (Chan et al., 2008). Folglich erlauben sie es uns, Umweltveränderungen flexibel zu begegnen, von Angewohnheiten abzuweichen, Entscheidungen zu treffen, Risiken abzuwägen, Handlungen zukunftsbezogen zu planen, Prioritäten zu setzen sowie sich auf neue Situationen einzulassen. EF ermöglichen uns in allen Bereichen des täglichen Lebens, unsere kognitiven Leistungsfähigkeit optimal zu nutzen und zielgerichtet einzusetzen (Snyder, 2013).

Ein zentraler Aspekt der EF ist die kognitive Flexibilität. Sie beschreibt die Fähigkeit eines Individuums, sich an neue oder verändernde Bedingungen in der Umwelt schnell und adäquat anzupassen. Sie ist für die Adaptation des kognitiven Systems an neue Aufgabenregeln notwendig. Es handelt sich dabei um eine wichtige Fähigkeit für Lernprozesse und Problemlösung. Sie ermöglicht es, einen Sachverhalt aus mehreren Perspektiven zu erfassen, um so eine adäquate

Handlungsstrategie zu entwickeln und das Verhalten entsprechend zu variieren (Armbruster et al., 2012, Dajani and Uddin, 2015).

Von Bedeutung hierfür ist sowohl die Kapazität des Arbeitsgedächtnis als auch die Fähigkeit zur Unterdrückung von unwichtigen Inhalten (Diamond, 2013).

Zur Versinnbildlichung des Konzeptes kognitiver Flexibilität, kann als ein einfaches, alltägliches Beispiel „Autofahren“ herangezogen werden. Der Autofahrer muss sich flexibel an neue Straßenregelungen und Umweltbedingungen anpassen, in dem er dementsprechend anhalten, beschleunigen oder ausweichen muss.

Eine Subklasse der kognitiven Flexibilität, welche das wiederholte Wechseln der Aufmerksamkeit zwischen zwei unterschiedlichen Aufgaben umfasst, kann mit dem „Task Switching“-Paradigma operationalisiert werden (Monsell, 2003). Diese Fähigkeit ist somit wesentlich in Situationen mit mehreren Reaktionsmöglichkeiten oder sich rasch variierenden Kontextbedingungen und hat die jeweilige optimale Entscheidungsfindung zum Ziel.

Es existieren verschiedene Tests, die mit Hilfe von Aufgaben zum „Task Switching“ Schlüsse über die kognitive Flexibilität zu ziehen versuchen (Monsell, 2003, Kiesel et al., 2010, Liebherr et al., 2019). Allen „Task Switching“-Paradigmen ist gemein, dass dabei wichtige Informationen als solche erkannt und auf diese fokussiert reagiert werden muss, wohingegen irrelevante Informationen möglichst ausgeblendet werden sollen (siehe 2.3.3).

In einem „Task Switching“-Paradigma muss eine Testperson in mehreren Durchläufen anhand der Aufgabenstellung zwischen zwei (oder mehreren) Reaktionsmöglichkeiten entscheiden. In einem einfachen Beispiel müssen Testpersonen von einer Zahl entweder 2 subtrahieren oder 5 addieren und diese beiden mathematischen Anweisungen wiederholt oder abwechselnd durchführen. Wiederholt sich die Aufgabenstellung nennt sich dies „None-Switch-Trial“, d.h. die im o.g. Beispiel mathematische Anweisung bleibt bestehen. Bei einer solch gleichbleibenden Regel ist die Reaktionszeit meist geringer als bei einem Aufgabenwechsel („Switch-Trial“). Ursächlich hierfür sind kognitive Kontrollprozesse, die das „Task Switching“ beeinflussen und die neue Regel kognitiv implementieren (Barceló et al., 2007, Kiesel et al., 2010). Die Folgen eines „Switch-Trials“ sind folglich verlängerte Reaktionszeiten und erhöhte Fehlerquoten, welche als „Switch-Kosten“ bezeichnet werden (Spector and Biederman et al., 1976; Wylie and Allport, 2000, Schneider, 2017).

Mithilfe neurowissenschaftlicher Studien wurde versucht herauszufinden, welche Prozesse im Rahmen von EF auf neuronaler Ebene stattfinden und welche anatomischen Strukturen involviert sind.

Obgleich eine Vielzahl an unterschiedlichen Hirnregionen an EF beteiligt sind, scheint dem präfrontalen Cortex (PFC) eine wesentliche Bedeutung für bewusste Gedankenprozesse zukommen (Stuss and Alexander, 2000, Stuss, 2011). So zeigt sich beispielsweise bei Läsionen des PFC eine deutliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistung (Bechara and Van Der Linden, 2005, Gläscher et al., 2012, Robinson et al., 2014, Ouerchefani et al., 2017).

Neure Ergebnisse von Neuroimaging-Studien festigen diese Befunde mittels funktioneller Magnetresonanztomografie. So konnte eine vermehrte Aktivität des PFC bei Aufgaben, welche EF bedürfen, nachgewiesen werden (Buchsbaum et al., 2005, Rottschy et al., 2012).

Eine gesonderte Betrachtung der neurophysiologisch wichtigen Strukturen für „Task Switching“-Fertigkeiten ergibt, dass für die Leistungsfähigkeit in diesem Bereich insbesondere die dorsolaterale Region des PFC eine entscheidende Rolle spielt (Loose et al., 2006).

Neben der genannten Region sind jedoch noch andere Strukturen relevant. Dazu gehören das striatofrontale System (Nagano-Saito et al., 2008, Simard et al., 2011), das anteriore Cingulum (Rushworth et al., 2003) sowie der parietale Cortex (Gruber et al., 2006, Jamadar et al., 2010, Loose et al., 2017). Bei diesen Hirnarealen konnte in der funktionellen Kernspintomografie ebenfalls eine erhöhte Aktivität bei „Task Switching“-Aufgaben nachgewiesen werden.

1.1.3 Beeinträchtigung kognitiver Leistungsfähigkeit bei Depression

Es wird angenommen, dass zwei Drittel aller Patienten mit unipolarer Depression Einschränkungen der kognitiven Funktionen aufweisen (Butters et al., 2004, Snyder, 2013, Roca et al., 2015, Goodall et al., 2018, Semkovska et al., 2019). Wie bereits aus den in Kapitel 1.1.2 genannten Diagnosekriterien der DSM-V hervorgeht, stellen eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, wie verminderte Aufmerksamkeit und Konzentration oder Beeinträchtigungen der Entscheidungsfähigkeit, zentrale Symptome der Depression dar.

Entsprechend konnten auch Defizite in den Exekutivfunktionen wie Handlungskontrolle, Inhibition, Gedächtnis und kognitive Flexibilität nachgewiesen werden (Gohier et al., 2009, Snyder, 2013, Roca et al., 2015, Goodall et al., 2018). In vielen Fällen überdauern kognitive

Einschränkungen die akute depressive Episode und sind auch in der krankheitsfreien Phase bei remittierenden Verläufen zu finden (Hasselbalch et al., 2012, Rock et al., 2014).

Mehrere Studien konnten Defizite in der Leistung des Arbeits-, Bild- und Sprachgedächtnisses sowie Beeinträchtigungen der Visomotorik, Reaktionsgeschwindigkeit als auch Verlangsamung des Sprachflusses, der psychomotorischen Verarbeitung und Geschwindigkeit, bei Patienten mit schwerer Depression im Vergleich zu Gesunden nachweisen (Snyder, 2013, Roca et al., 2015).

Da EF für alltägliche Entscheidungsfindung, Handlungen, Arbeitsleistung, psychosoziale Fertigkeiten und allgemeines Wohlbefinden eine bedeutende Rolle spielen, wirken sich nachhaltige Einschränkungen negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus (Pusswald et al., 2015, Hill et al., 2017).

Kognitive Defizite im Rahmen einer depressiven Störung scheinen auch Auswirkungen auf Fertigkeiten der kognitiven Flexibilität wie dem „Task Switching“ zu haben. Unterschiedliche Aspekte scheinen hierfür eine Rolle zu spielen.

Zum einen zeigen depressive Patienten oft starre Gedankenprozesse und es fällt ihnen schwer sich an neue Gegebenheiten anzupassen (Schwert et al., 2017). Das Symptom „vermehrten Grübelns“, welches häufig mit einer Depression einhergeht, ist selbst nachweislich mit Einschränkungen im Bereich der kognitiven Flexibilität verbunden (Whitmer and Gotlib, 2012, Chen et al., 2016). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass sich depressive Störungen negativ auf die Performanz im „Task Switching“ auswirken könnten.

Zum anderen wird eine Verbindung zwischen Defiziten im Arbeitsgedächtnisses, die ebenfalls mit einer schlechteren Leistungsfähigkeit im „Task Switching“-Paradigma einhergehen, diskutiert (Diamond, 2013, Cotrena et al., 2016). Darüber hinaus wird eine Störung der Inhibition im Rahmen von Depression beschrieben. Das bedeutet, dass irrelevante Stimuli nicht ausgeblendet und impulsive Reaktionen nicht unterdrückt werden können (Bora et al., 2013).

Diese Befunde bieten Erklärungsansätze dafür, weshalb depressive Patienten bei „Task Switching“-Aufgaben schlechtere Ergebnisse erzielen als gesunde Teilnehmer der Kontrollgruppe (Meiran et al., 2011, Wilkinson and Goodyer, 2006).

Eine kurze Betrachtung wichtiger neurophysiologischer Strukturen für kognitive Flexibilität liefert einen weiteren Erklärungsansatz, für die beschriebenen Einschränkungen depressiver Patienten. Die im letzten Kapitel genannten Hirnareale, welche mutmaßlich von Bedeutung für die kognitive Flexibilität sind, weisen Veränderungen bei einer Major Depression auf. Dementsprechend konnten sowohl im PFC, AC als auch im Striatum Veränderungen festgestellt

werden (Rogers et al., 2004, Nixon et al., 2013, Hammar et al., 2016). Es konnte beispielsweise eine deutliche Atrophie dieser Areale nachgewiesen werden (Koolschijn et al., 2009, Cole et al., 2011, Bora et al., 2012). Ferner zeigte sich in der funktioneller Kernspintomografie eine Hypoaktivität des präfrontalen Cortex bei depressiven Patienten (Hammar et al., 2016).

Obwohl vielfache kognitive Defizite bei Depression beobachtet werden, führen momentane Therapieansätze oft noch nicht zu einer ausreichenden Verbesserung dieser Symptomatik (Rosenblat et al., 2015, Shilyansky et al., 2016). Hervorzuheben ist, dass kognitive Defizite mit einem verschlechterten Therapieansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie einhergehen (Story et al., 2008, Roiser et al., 2012). So zeigt sich bei ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen nur eine geringe Verbesserung der depressiven Symptomatik durch die medikamentöse Intervention bei zusätzlich niedrigeren Remissionsraten (Alexopoulos et al., 2005, Rosenblat et al., 2015).

1.2 Veränderungen des noradrenergen Systems bei Major Depression

Veränderungen des Stresssystems bei Depressionen sind seit Jahrzehnten ein wesentlicher Aspekt der Forschung zur Pathophysiologie depressiver Störungen.

Es ist bekannt, dass sich das Stresssystem und die Depressionsmechanismen vieler gemeinsamer Regelkreisläufe und Mediatoren bedienen. Die Stressreaktion beziehungsweise Stressbewältigung scheint zudem eine bedeutende Rolle für die Pathogenese und den Krankheitsverlauf depressiver Erkrankungen einzunehmen (Kessler, 1997, Ding and Dai, 2019).

So kann von einem Zusammenhang zwischen Stressoren und dem Beginn einer depressiven Episode ausgegangen werden. Dementsprechend berichteten Patienten mit MDD vermehrt von stressreichen Lebensereignissen als gesunde Kontrollprobanden (Hammen et al., 2009, van Winkel et al., 2015, Flouri et al., 2018, Piechaczek et al., 2020). Ferner konnte eine direkte Verbindung zwischen Stresserleben und dem Beginn von depressiven Episoden hergestellt werden (Rensing et al., 2006).

Während akuter, kurzfristiger Stress in der Regel gut zu bewältigen ist, sogar als positiv erlebt werden kann, wirkt sich insbesondere chronischer Stress negativ auf Individuen aus (Zohar et al., 2003, de Kloet, 2013, Rudland et al., 2020). Als Folge von chronischem Stress kommt es zu Veränderungen im PFC, welche eine Dysfunktion kognitiver Fähigkeiten bewirken (Arnsten, 2009). Dies gilt auch für den Bereich der kognitiven Flexibilität. So konnten unter vermehrtem

Stress deutliche Defizite beobachtet werden (Alexander et al., 2007, Plessow et al., 2011). Die Stressantwort wird auf biologischer Ebene vor allem durch die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse (HHNA) sowie das autonome Nervensystem mit dem Locus Coeruleus-Noradrenalin-System (LC-NA) vermittelt (Gold, 2015). Beim Locus coeruleus (LC) handelt es sich um die Hauptquellen für noradrenerge Projektionen des gesamten ZNS (Lindvall and Björklund, 1974). Es ist hervorzuheben, dass das noradrenerge System kognitive Prozesse einschließlich kognitiver Flexibilität maßgeblich zu beeinflussen scheint (Beverdorf et al., 1999, Chamberlain and Robbins, 2013, Mather et al., 2016). Bei depressiven Störungen konnte eine ausgeprägte Dysregulation beider Stresssysteme - LC-NA-System und der HHNA - beobachtet werden (Rensing et al., 2006).

In den folgenden Kapiteln soll zunächst die physiologische Stressantwort sowie das noradrenerge System genauer beleuchtet werden. Anschließend wird ein Überblick über die Dysregulation der Stressantwort bei Depression geschaffen, welche im Zusammenhang mit den berichteten kognitiven Defiziten steht.

1.2.1 Die physiologische Stressantwort

In einer stressauslösenden Situation führt prinzipiell ein extrinsischer oder intrinsischer Stressor zu einer Störung der physiologischen Homöostase, woraufhin eine entsprechende Antwort zur Wiederherstellung dieses Gleichgewichts eingeleitet wird. Bei der Stressantwort handelt es sich um ein angeborenes, hochentwickeltes System, welches immer als Zielsetzung die Wiedergewinnung des Ausgangszustandes hat, um somit das Überleben sicherzustellen. Stress wird zumeist von einem „Arousal“-Zustand begleitet und ist am prägnantesten, wenn der Auslöser als unausweichlich und unkontrollierbar angesehen wird (Gold et al., 1988a, Gold et al., 1988b). Für die Bewältigung werden koordinierte, zentrale und periphere neuroendokrine Abläufe eingeleitet. Diese umfassen zunächst die Wahrnehmung des Stressors, eine Aktivierung der Locus coeruleus-Noradrenalin-Systems (LC-NA) sowie eine simultane Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse (HHNA), welche eine prompte Stressreaktion bewirkt (Gold, 2015). Es besteht folglich eine Wechselwirkung zwischen beiden Systemen.

1.2.1.1 Das Locus Coeruleus-Noradrenalin-System

Der im Stammhirn an dem dorsolateralen Tegmentum Pontis lokalisierte Locus Coeruleus ist mit seinem Botenstoff Noradrenalin (NA) ein zentraler Bestandteil des sympathischen Nervensystems und Teil des LC-NA-Systems. Er stellt die Hauptquellen für noradrengere Projektionen des gesamten ZNS dar (Lindvall and Björklund, 1974). LC-Neurone projizieren in Regionen des präfrontalen und parietalen Cortexes (Lewis and Morrison, 1989), innervieren das AC (Gompf et al., 2010) und beeinflussen hierdurch Areale, die für kognitive Flexibilität und „Task Switching“ von signifikanter Bedeutung sind (Berridge and Waterhouse, 2003).

Den Hauptanteil seines Inputs erhält der LC wiederum aus PFC und AC (Arnsten and Goldman-Rakic, 1984).

Die vielfältigen Projektionen werden in Abbildung 1 veranschaulicht.

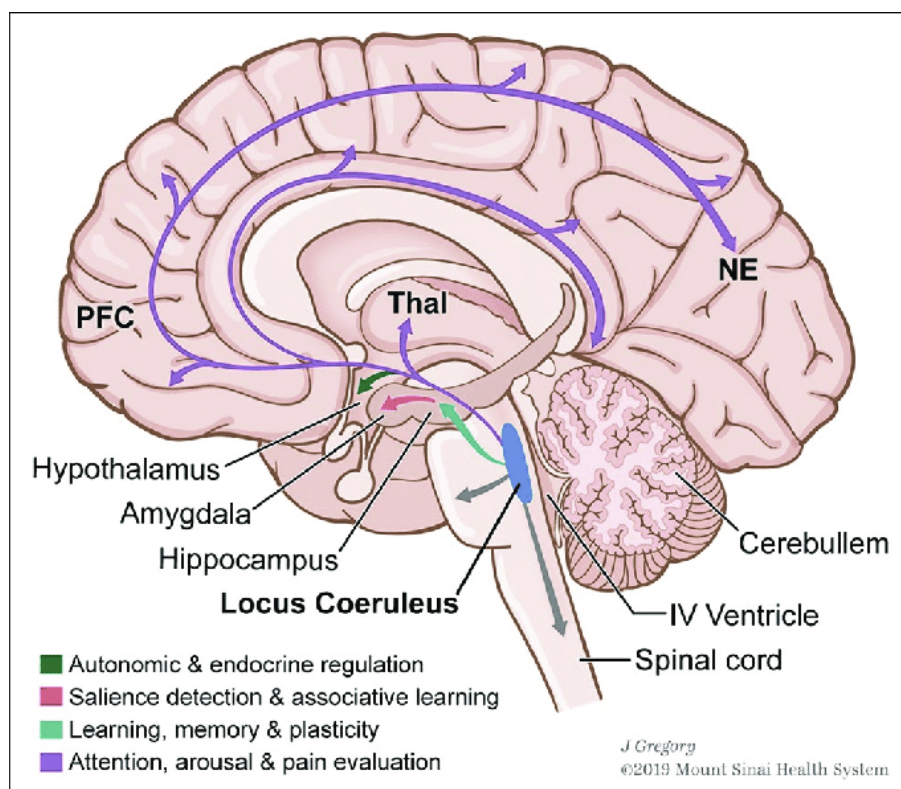


Abbildung 1: Projektionen des LC-NA-Systems (Morris et al. 2020, Lizenz: CC BY NC)

Physiologisch übt der PFC unter stressfreien Bedingungen eine inhibitorische Kontrolle auf das LC-NA-System und die HHNA aus. Im Fall eines starken Stressors inhibiert die Amygdala jedoch die hemmenden PFC-Funktionen und ebnet so den Weg für die Aktivierung der Stresssysteme. Es

entsteht ein sich selbst unterhaltender positiver Feedback-Kreislauf, da die Stresssysteme den PFC inhibieren und dieser dadurch eine immer schwächere Inhibition auf diese ausüben kann (Gold and Chrousos, 2002).

Für die Aktivierung des LC-NA-Systems laufen verschiedene Stimulationswege parallel ab. Es kommt unter Einfluss eines Stressors zur peripheren Freisetzung der Neurotransmitter Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) aus dem Nebennierenmark, die anschließend über spezifische Rezeptoren das Herz-Kreislaufsystem beeinflussen und so u.a. für erhöhte RR-Werte und eine gesteigerte Herzauswurfleistung sorgen. Zudem verursachen sie eine Relaxierung der glatten Muskulatur der Bronchien und des Gastrointestinaltraktes sowie des muskuloskeletalen Systems. Dies alles dient dem Ziel, die physische Reaktionsbereitschaft des Körpers zu erhöhen (Tank and Lee Wong, 2015). Zwar sind die peripher freigesetzten Neurotransmitter nicht hirnschranken-gängig, sie können aber, vermittelt durch den Vagusreiz, zu einer vermehrten Ausschüttung von NA im ZNS führen (de Kloet et al., 2005).

Nach Einleitung der Stressreaktion des LC-NA-Systems werden viele unterschiedliche Bereiche des ZNS durch NA angesteuert (Winklewski et al., 2017). Hervorzuheben ist, dass eine verstärkte Aktivierung des LC über die corticotropin-haltigen Neuronen, auch den Signalweg der HHNA stimulieren kann (Gold and Chrousos, 2002, Rensing et al., 2006) (siehe Abbildung 2).

1.2.1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Der klassische Signalweg der HHNA ist hierarchisch aufgebaut und dient dem Ziel der Bereitstellung von Kortisol für viele Stoffwechselprozesse. Unter physiologischen und stressfreien Bedingungen, folgt seine spontane Freisetzung zirkadianen Rhythmen (Chan and Debono, 2010). Stimuli wie Stressoren können nun über Aktionspotentiale, ebenfalls unabhängig von zirkadianen Rhythmen, eine Induktion der HHNA bewirken (Chrousos, 1992, Habib et al., 2001, Papadimitriou and Priftis, 2009).

Der Ablauf der Kaskade der HHNA gestaltet sich folgendermaßen:

Zunächst erfolgt die Sekretion von „Corticotropin Releasing“- Hormon (CRH) aus dem hypothalamischen Nucleus paraventricularis (PVN), der wiederum die Adenohypophyse zur Freisetzung von ACTH stimuliert (Lamberts et al., 1984, Malenka et al., 2009). Nach direkter Abgabe des ACTH ins Blut, erreicht dieses letztendlich die Glandula adrenalis, die daraufhin Glucocorticoide (GC) sezernieren. Die freigesetzten GC stimulieren daraufhin ebenfalls die

periphere Sekretion der Katecholamine NA und A (Malenka et al., 2009). Physiologisch wird die Aktivität der HHNA hauptsächlich durch einen negativen Feedbackmechanismus reguliert. D.h. das sezernierte Endprodukt (GC) inhibiert die eigene Freisetzung (Myers et al., 2012). Zur Beendigung einer akuten Stressantwort bindet freies Kortison an GC-Rezeptoren des PVN, wodurch eine verminderte Freisetzung von CRH aus dem Hypothalamus resultiert (Dallman, 2005). Neben diesem schnellen Weg existieren weitere Feedback-Kreisläufe, die normalerweise durch genomische Mechanismen und durch das limbische System, zu einer Selbstregulation des Stresssystems führen (Myers et al., 2012, Herman et al., 2016). Anzumerken ist, dass die HHNA auch das LC-NA-System beeinflusst. So kann die Stressantwort des LC auch direkt durch das CRH induziert werden. (Gold and Chrousos, 2002). Wichtig ist festzuhalten, dass die simultane Antwort beider Stresssysteme einer komplexen, koordinierten Organisation bedarf. Die Wechselwirkungen beider Regelkreise sollen in Abbildung 2 veranschaulicht werden.

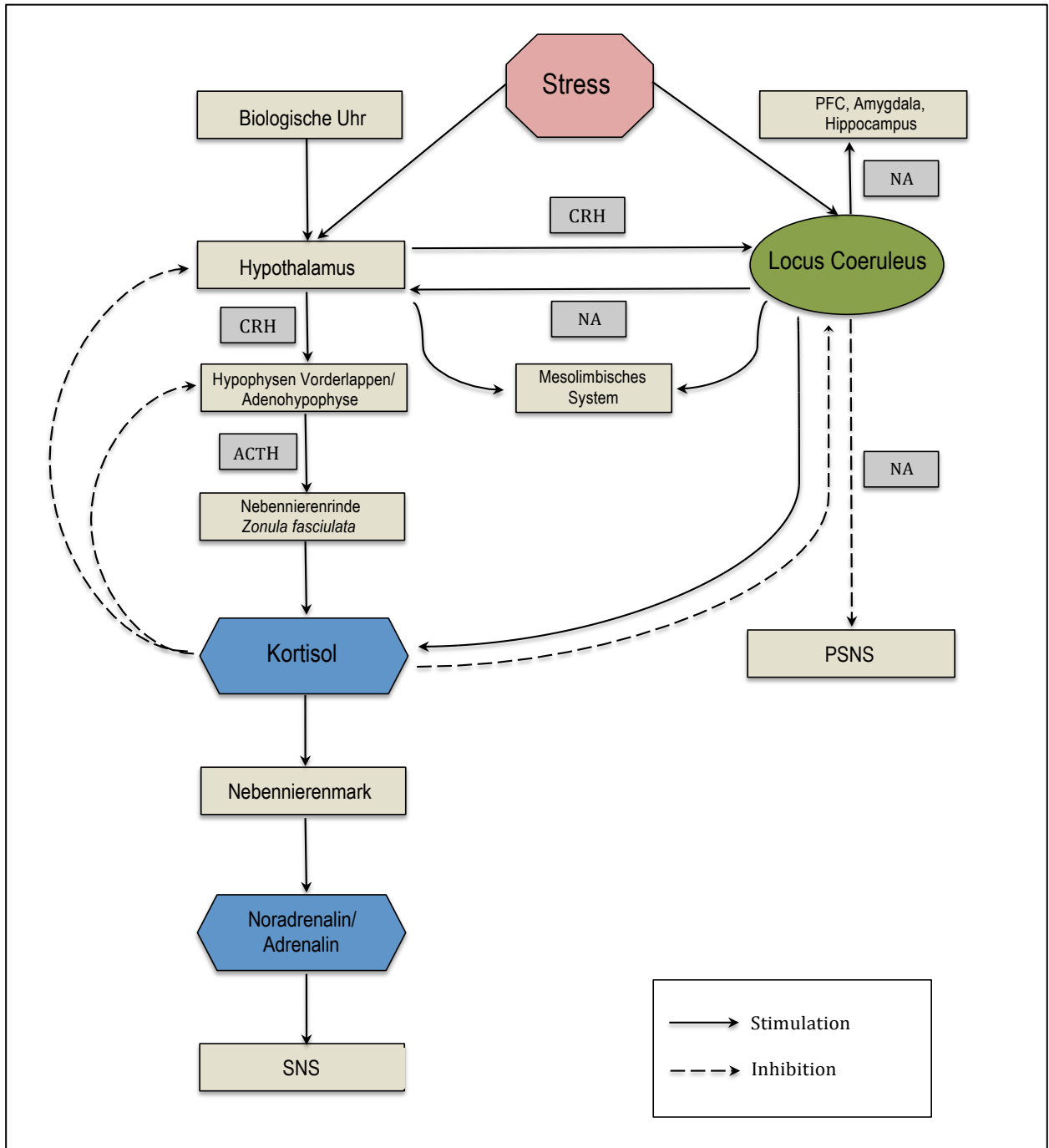


Abbildung 2: Die Regelkreise der HHNA und des LC

1.2.1.3 Die noradrenergen Rezeptoren

Bevor auf die Veränderungen der Stresssysteme bei Depression eingegangen wird, muss zunächst ein weiterführendes Verständnis für physiologischen Grundlagen des noradrenergen Systems einschließlich seines Metaboliten und seiner Rezeptoren geschaffen werden.

Die Synthese von NA findet in den Neuronen des LC statt. Zunächst wird die Aminosäure Tyrosin in mehreren Zwischenschritten zu NA umgewandelt und bis zur Sekretion in synaptischen Vesikeln verpackt (Flatmark, 2000). Die synaptischen Effekte von NA werden durch den Noradrenalin Transporter (NET) terminiert, welcher das synaptische NA zurück in die neuronale Zelle transportiert, in der es anschließend abgebaut wird (Bönisch and Brüss, 2006). NA wirkt beim Menschen über drei Familien G-Protein gekoppelter Adrenorezeptoren (AR), die wiederum aus je drei Subtypen bestehen: α_1 ($\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1C}$), α_2 ($\alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$), β ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$). Diese drei Rezeptortypen weisen unterschiedliche synaptische und anatomische Lokalisationen auf und befinden sich sowohl im PNS als auch im ZNS (Bylund et al. 1994, Civantos Calzada and Aleixandre de Artiñano 2001).

Die ARs α_1 und β sind vornehmlich postsynaptisch zu verorten und entfalten ihre hauptsächlich stimulierende Wirkung mittels G_q - bzw. G_s - Protein gekoppelter Rezeptoren. Im Gegensatz dazu ist der α_2 -AR sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert und reduziert durch G_i -Rezeptoren die Freisetzung des Neurotransmitters NA (Kobilka, 1992, Cottingham and Wang, 2012) (siehe Abbildung 3).

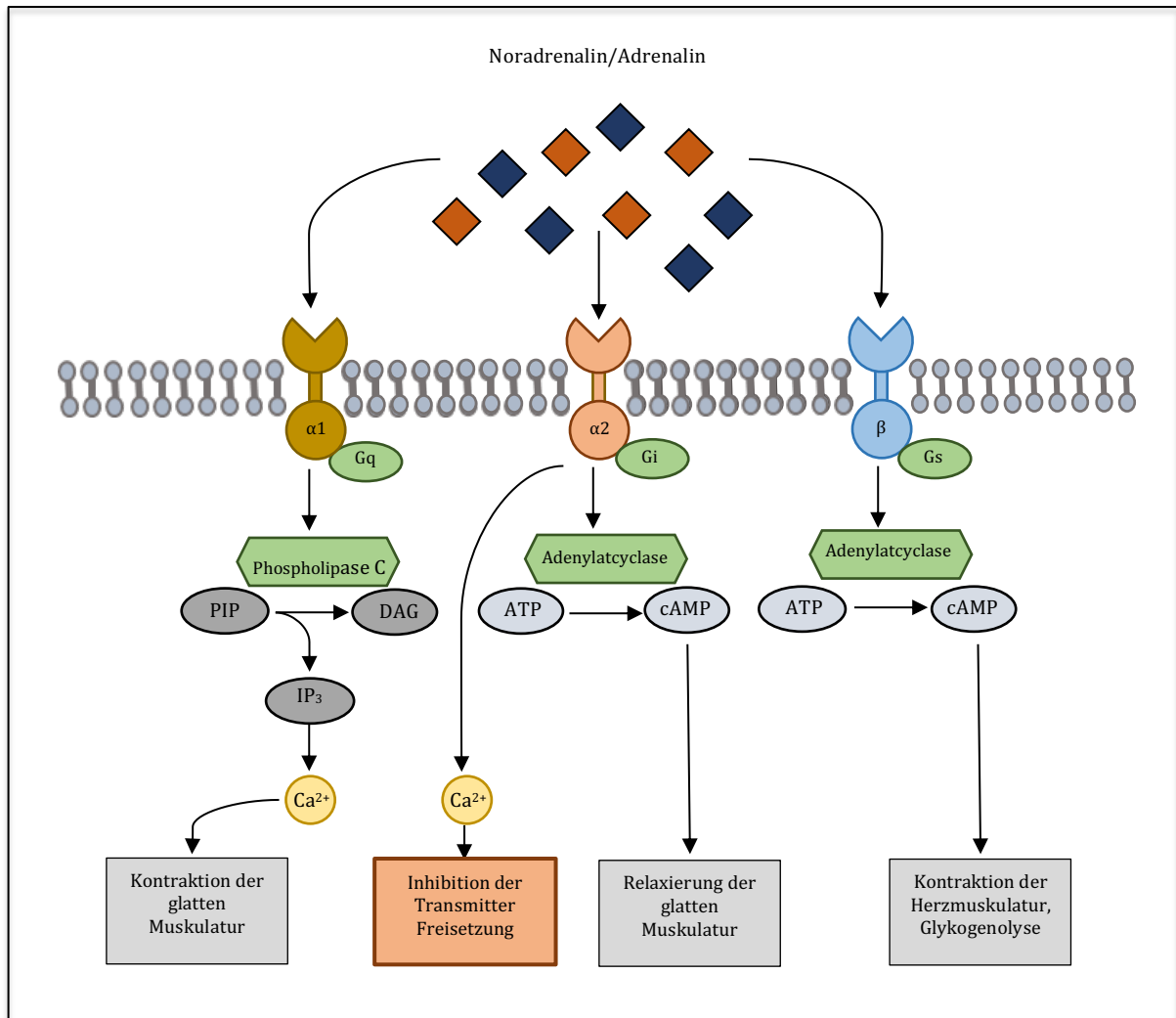


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Signalkaskaden adrenerger Rezeptoren

Diese bewirken somit letztendlich eine verminderte Freisetzung und Synthese von NA. In vivo scheinen vor allem die präsynaptischen α_{2A} -ARs als Autoinhibitoren zu agieren und als negativer Feedbackmechanismus für die Regulation noradrenerger Homöostase verantwortlich zu sein. Insgesamt wirken die α_2 -ARs damit weitestgehend antagonistisch zu den stimulierenden α_1 -ARs oder β -Rezeptoren (Hein et al., 1999, Gilsbach et al., 2011a). Zusätzlich reduzieren die α_2 -ARs u.a. an NA-freien Synapsen die Sekretion des ebenfalls exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat (Shields et al., 2009).

Ferner bestehen grundlegende Unterschiede in der anatomischen Lokalisation der verschiedenen ARs. Die höchste Konzentration prä- und postsynaptischer α_2 -ARs findet sich am Locus coeruleus, an dem sie die NA-Antwort modulieren (Coull, 1994).

1.2.2 Dysregulation des Stresssystems bei Depression

Über die letzten Jahrzehnte konnte in einer Vielzahl an Arbeiten deutliche Veränderungen des LC-NA-Systems bei depressiven Störungen festgestellt werden (Schildkraut, 1967, Schildkraut, 1995, Gold and Chrousos, 2002, Goddard et al., 2010, Gold, 2015).

Bezüglich der Art der Veränderung bestehen jedoch zunächst widersprüchliche Studienergebnisse. So ergibt sich eine ausgesprochen heterogene Befundlage hinsichtlich der basalen Messwerte von Noradrenalin und seiner Metaboliten (Barnes et al., 1983, Wong et al., 2000). Dies lässt sich mit der Vermutung erklären, dass eine anfänglich erhöhte NA-Ausschüttung gegenregulatorisch zu einer Zunahme von präsynaptischen α_2 -AR führt, wodurch es dann, durch ihre Funktion als Autoregulatoren, zu einer Abnahme der noradrenergen Neutransmission kommt.

Es gibt Hinweise, die für eine direkte Dysfunktion des LCs bei depressiven Patienten sprechen. So zeigte sich in Gewebeproben sowohl eine verminderte Expression der NET als auch eine gesteigerte Expression der Tyrosinhydroxylase. Dies bedeutet folglich eine verminderte NA-Wiederaufnahme und eine gesteigerte NA-Synthese sowie eine erhöhte neuronale Übertragungsaktivität (Klimek et al., 1997, Zhu et al., 1999). Zusätzlich konnte sowohl im Liquor als auch im Plasma erhöhte NA-Konzentrationen über 24 Std. nachgewiesen werden (Gold et al., 2005). All diese Befunde weisen somit auf eine Überaktivierung des LC-NA-Systems hin.

Nun scheint den autoregulatorischen α_2 -AR eine besondere Bedeutung bei der MDD Pathogenese zu zukommen, wohingegen α_1 - Rezeptoren und β -Rezeptoren nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen (Civantos Calzada and Aleixandre de Artiñano, 2001).

Patienten mit MDD weisen mit großer Übereinstimmung Veränderungen der α_2 -AR auf.

Dementsprechend wurde anhand von Gehirnbiopsien nach vollendetem Suizid, mittels α_2 -Radioliganden und durch α_2 -Rezeptorstudien der Thrombozyten eine Zunahme der zentralen α_2 -Rezeptordichte sowie eine Steigerung der Rezeptoraffinität bemerkt (García-Sevilla et al., 2004, González et al., 1994). Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass sich in der Region des LCs eine erhöhte α_2 -AR Affinität und Dichte an α_2 -AR finden ließ (Ordway et al., 2003, García-Sevilla et al., 1999, Goddard et al., 2010). Gleichzeitig kommt es auch zu einer erhöhten Bindungsaffinität von autoregulatorischen α_2 -AR im PFC (García-Sevilla et al., 1999, Cottingham and Wang, 2012). Aufgrund der modellierenden Stellung der α_2 -AR im noradrenergen System kann hierdurch eine Abnahme der NA-Neurotransmitter-Freisetzung sowie der allgemeinen NA-Aktivität im ZNS erklärt werden. Die Veränderungen der α_2 -AR könnten als weiterführende Anpassungsmechanismen des LCs und PFCs an die zunächst erhöhten NA-Konzentrationen

interpretiert werden, wodurch der hochregulierten, noradrenergen Neurotransmission entgegen gewirkt wird (Cottingham and Wang, 2012). Die resultierende verringerte NA-Konzentration scheint an der Entstehung einer Depression beteiligt zu sein (Cottingham and Wang, 2012). So wirkt beispielsweise eine medikamentöse antidepressive Therapie eben dieser hochregulierten Rezeptordicht direkt entgegen (Cottingham et al., 2011).

Ferner betrifft die Dysregulation der HHNA viele weitere Aspekte, die in einer kurzen Übersicht im folgenden Abschnitt dargestellt werden sollen:

Zentrale Aktivitätssteigerung der HHNA

Das CRH dient, wie beschrieben, als Regulator der Aktivität der HHNA.

Bei Patienten mit schwerer Depression konnten erhöhte Konzentrationen von CRH im Liquor und eine Abnahme der CRH-Rezeptor mRNA gemessen werden (Merali et al., 2004). Zusätzlich konnte in Tierstudien eine direkte Verbindung zwischen der Administration von CRH ins ZNS und der Beobachtung von depressiven Symptomen nachgewiesen werden (Heinrichs et al., 1995). Eine Abnahme der Kortisolwerte korreliert mit einer Besserung der klinischen Symptome sowie mit einer niedrigeren Rückfallquote (Heuser, 1998, Gold and Chrousos, 2002, Gillespie and Nemeroff, 2005, Holsboer, 2008)

Vermindertes Ansprechen auf negative Feedbackmechanismen

Die zuvor beschriebene Dysregulation ist u.a. einem verminderten Ansprechen auf negative Feedback-Mechanismen geschuldet. Demnach konnte bei depressiven Patienten die Stressantwort nicht mittels der exogenen Zufuhr von GC supprimiert werden (Holsboer et al., 1982). Es bestehen Hinweise, dass die Dysregulation des Kortisol wie auch die übermäßige NA-Ausschüttung zu einer Hyperaktivierung der Amygdala beitragen und zudem die Inhibierung des PFC unterhält (Kreher et al., 2012; Gold, 2015).

Die Amygdala zeigt bei depressiven Patienten meist ein vergrößertes Volumen und einen gesteigerten Stoffwechsel, wodurch es letztendlich zu einem vermehrten Gefühl der Ängstlichkeit und Anspannung kommt. Dies bewirkt eine erhöhte Aktivierung des Stresssystems (Drevets et al., 2008). Es führt letztendlich zu einem deutlich dysregulierten Regelreis und einem Circulus vitiosus.

Diese Punkte stellen nur Ausschnitte eines vielfältig dysregulierten Stresssystems dar.

Wichtig ist anzumerken, dass NA im dysregulierten Stresssystem zwar die zunehmende Anspannung und Ängstlichkeit unterhält, NA allgemein aber als Modulator zwischen anxiogen und anxiolytisch anzusehen ist. Es gibt Hinweise, dass eine NA-Intervention bei Patienten mit MDD synergetisch mit Serotonin zu einer Normalisierung des Stresssystems führt und anxiolytisch wirkt (Goddard et al., 2010). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass NA über β_3 -Rezeptoren neuronale Stammzellen aktiviert und die Neurogenese-Prozesse induziert. Somit wirkt NA Stress bedingter hippocampaler Atrophie entgegen (Johnson et al., 2008, Porterfield et al., 2012).

Die Dysregulation des Stresssystems und die damit einhergehende verminderte zentrale NA-Konzentration bei depressiven Patienten könnte somit an der Entstehung und Unterhaltung depressiver Symptome beteiligt sein und ist somit von zentraler Bedeutung für das vorgelegte Studiendesgin.

1.3 Noradrenalin und kognitive Flexibilität

1.3.1 Einfluss des noradrenergen Systems auf kognitive Flexibilität

Man könnte annehmen, dass Stress mit verringerten kognitiven Fähigkeiten einhergeht, da in einem Stresszustand weniger Kapazitäten für andere Kontrollprozesse, einschließlich der EF, zur Verfügung stehen. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass vielmehr eine Anpassung an diese Bedingungen stattfindet. So kann das System, durch eine starke Erhöhung der Selektivität, eine deutliche Abnahme der Inputmenge erzeugen, wodurch die reduzierten Ressourcen kompensiert werden können (Chajut and Algom, 2003). Verschiedene Forschungsarbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen noradrenerger Stimulation und einer Zunahme der Gedächtnisleistung, insbesondere emotionaler Gedächtnisinhalte, herstellen und gleichzeitige eine Verschlechterung bei noradrenerger Blockade nachweisen (Wingenfeld et al., 2012, Chamberlain et al., 2006, O'Carroll et al., 1999). Der LC nimmt eine wichtige Stellung bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten ein (Sara, 2015). Insbesondere die α_2 -Adrenorezeptoren (α_2 -AR) scheinen sowohl für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Arnsten and Dudley, 2005) als auch für das Wachheitslevel (Atzori et al., 2016) eine entscheidende Rolle zu spielen (Weitemier and McHugh, 2017).

Ferner konnte gezeigt werden, dass Probanden unter Stress beim „Stroop“-Test, einem weiteren Verfahren zur Erfassung kognitiver Flexibilität, bessere Ergebnisse erzielen (Huguet et al., 2004).

Dies mag daran liegen, dass während Situationen vermehrten Stresses „höhere“ Denkprozesse erschwert ablaufen und das Verhalten hierdurch mehr Stimulus-bezogen beeinflusst wird (Steinhauser et al., 2007).

Es ist festzuhalten, dass insbesondere der Aktivitätsgrad des LCs eine entscheidende Rolle für die kognitive Leistung spielt. Physiologisch ist die Ausschüttung von NA mit einem erhöhten „Arousal“-Level verbunden. Vice versa zeigt sich bei einer geringen noradrenergen Aktivität nur ein niedriger Aktivierungsgrad (Aston-Jones et al., 2000, Arnsten and Pliszka, 2011).

So deuten sowohl „Knock Out“-Versuche des D β H (Enzym, welches Dopamin in NA konvertiert), Tests der Blockade der vesikulären Monoamintransporter (Chamberlain and Robbins, 2013) sowie die Erkenntnis einer deutlich reduzierten NA-Konzentration bei Alzheimer-Erkrankungen (Gannon et al., 2015) darauf hin, dass eine verminderte NA-Aktivität mit einer korrelierenden Abnahme der kognitiven Performanz verbunden ist. Unter Bedingungen vermehrter Aufmerksamkeit kann nun zwischen zwei Aktivitätsmodi des LCs unterschieden werden:

Zum einen kann eine tonische vermehrte Entladung von NA im PFC bei stressreichen Situationen beobachtet werden (Aston-Jones et al., 2000). Diese überschießende Freisetzung von NA scheint mit einer verminderten Aktivität präfrontaler Neurone verbunden zu sein und hauptsächlich über α_1 -AR vermittelt zu werden (Aston-Jones et al., 2000, Arnsten, 2000). Zum anderen bestehen Hinweise, dass eine moderate phasische Entladung Aufmerksamkeit und kognitive Leistung begünstigt. Hierfür scheinen vor allem α_2 -AR von großer Bedeutung zu sein (Chamberlain et al., 2006, Ramos and Arnsten, 2007). Eine moderate NA-Aktivität sorgt demnach für eine gesteigerte Aktivierung präfrontaler Regionen (Aston-Jones, 2005, Arnsten and Pliszka, 2011). Die Abbildungen 4 und 5 veranschaulichen dies grafisch.

Das richtige Maß der NA-Ausschüttung spielt für die optimale Leistungsfähigkeit genauso eine bedeutsame Rolle wie die Umgebungsbedingungen und das Grundaufmerksamkeitslevel.

Für die gezielte Aufmerksamkeit und „Task Switching“-Fertigkeit sollte somit ein mittleres Level an noradrenerger Stimulation ideal sein.

Bei depressiven Patienten konnte, wie oben beschrieben, eine Dysregulation des noradrenergen Systems beobachtet werden. Passend zu den gefundenen niedrigen zentralen NA-Spiegeln bei MDD, können kognitive Defizite bei dieser Erkrankung festgestellt werden. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass eine noradrenerge Stimulation zu einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit führt. Entsprechend konnte bei depressiven Patienten eine erhöhte Gedächtnisleistung unter einer α_2 -AR Stimulation mittels des Pharmakons Yohimbin beobachtet werden. In der gesunden Kontrollgruppe konnte allerdings keine verbesserte Leistung unter YOH

erreicht werden. Die Effekte konnten zudem nicht im Bereich des Arbeitsgedächtnisses repliziert werden (O'Carroll et al., 1999, Wingenfeld et al., 2013).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es im Rahmen von depressiven Erkrankungen zu einer Überaktivierung des (zentralen) α_2 -Rezeptor-Systems kommt und daraus vermutlich ein verminderter Spiegel von NA auf zentraler Ebene resultiert. Dieses dysregulierte, noradrenerge System könnte ein wichtiger Faktor für die Entstehung von kognitiven Defiziten, einschließlich verminderter kognitiver Flexibilität, sein.

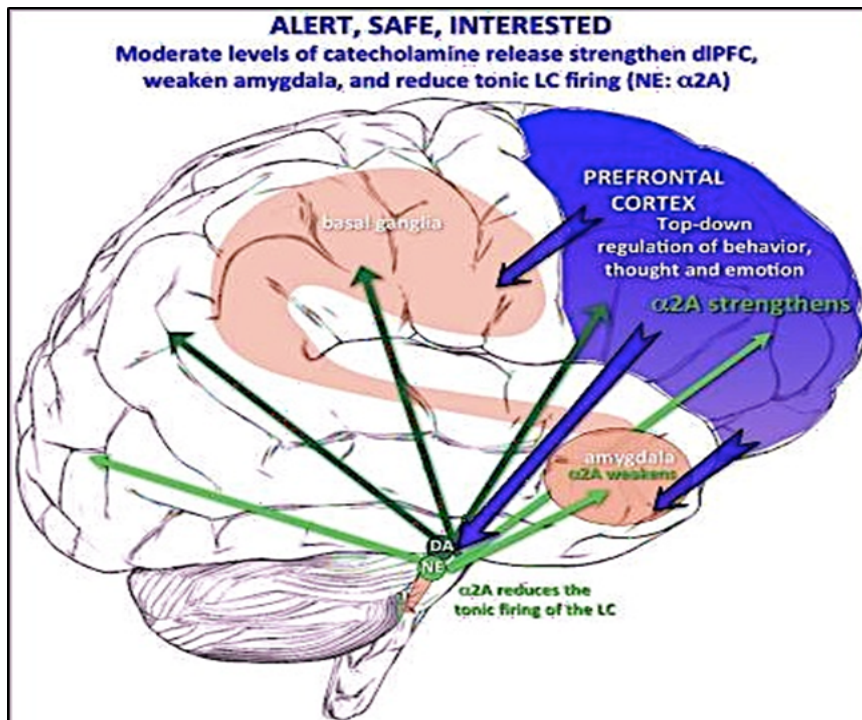


Abbildung 4: Positiver Einfluss von α_2 -Rezeptoren auf ZNS Regionen der Exekutivfunktionen bei Gesunden (Arnsten et al., 2015, Lizenz: CC BY NC SA)

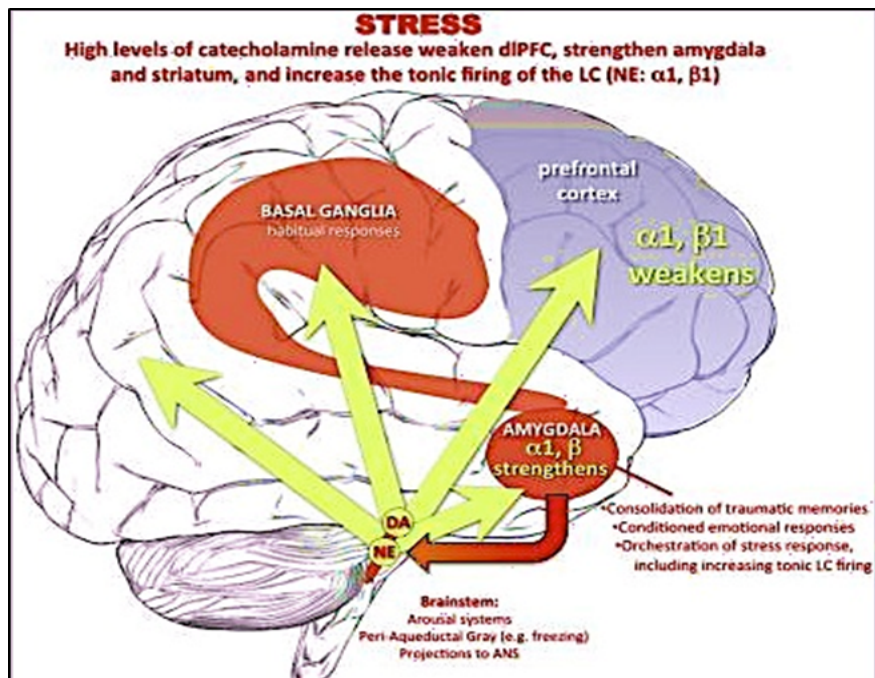


Abbildung 5: Negativer Einfluss von α_1 -Rezeptoren auf kognitive Leistungsfähigkeit bei Gesunden (Arnsten et al., 2015, Lizenz: CC BY NC SA)

1.3.2 Noradrenerge Stimulation mittels des Pharmakons Yohimbin

Wie initial beschrieben, scheint bei depressiven Störungen eine erhöhte noradrenerge Aktivität zunächst zu einer vermehrten Sensitivität und Dichte autoregulatorischer α_2 -AR zu führen. Die vermutlich daraus resultierende NA-Inhibition hat eine anschließende Abnahme der zentralen NA-Konzentration zur Folge (Cottingham and Wang, 2012, García-Sevilla et al., 1999). Wie anfänglich ausgeführt wurde, konnte eine Abnahme der zentralen noradrenergen Aktivität sowohl mit kognitiven Defiziten als auch mit der Unterhaltung und Entstehung der Depression in Verbindung gebracht werden. Um nun ein besseres Verständnis der unterschiedlichen Auswirkungen von Noradrenalin auf depressive Patienten im Vergleich zu Gesunden zu gewinnen, kann eine akute, experimentell herbeigeführte noradrenerge Stimulation neue Erkenntnisse erbringen. In diesem Sinne diente das Pharmakon Yohimbin bereits mehrfach als nützliches Hilfsmittel (Heninger et al., 1988, O'Carroll et al., 1999, Wingenfeld et al., 2013, Kuehl et al., 2020).

Die Substanz YOH ist ein in mehreren botanischen Quellen vorkommendes Indolalkaloid, welchem aufgrund seiner selektiven α_2 -ARs blockierenden Wirkung, ein NA stimulierender Effekt zukommt (Tam et al., 2001).

Es sei angemerkt, dass YOH eine deutliche Verbesserung beziehungsweise einen synergistischen Effekt auf die antidepressive Therapie bei Patienten mit MDD aufweist (Sachs et al., 1986, Cappiello et al., 1995), auch wenn es in dieser experimentellen Arbeit nur hinsichtlich seiner NA stimulierenden Wirkung mittels Einmalgabe Anwendung findet.

YOH wird in Einzeldosen schnell absorbiert und anschließend zügig eliminiert (durchschnittliche T_{\max} und $T_{1/2} < 1$ hr) (Grasing et al., 1996, Sturgill et al., 1997). Die vollständige Aufnahme im Magen ist nach 45-60 min abgeschlossen (Owen et al., 1987). Die höchste Plasmakonzentration sollte nach ca. 90 min erreicht sein (O'Carroll et al., 1999). Die orale Bioverfügbarkeit weist leichte interindividuelle Unterschiede auf und liegt zwischen 22% und 33% (Le Verge et al., 1992). Zudem konnte gezeigt werden, dass stark fettreiche Nahrung die Absorption von YOH vermindert (Grasing et al., 1996). Die Clearance geschieht zu 99% über den hepatischen Kreislauf (Le Verge et al., 1992). Unter der Einnahme von YOH lassen sich folgende Auswirkungen beobachten:

Zunächst wird von einem leichten RR Anstieg berichtet, dessen Höhe jedoch von der Baseline des Patienten und der Dosierung abhängig ist. Bei Dosen im Bereich von 20-30mg zeigt sich ein moderater Blutdruckanstieg.

Die Herzzeitrate bleibt meist unbeeinflusst, wie es von einem α_2 -ARs Blocker zu erwarten ist (Grasing et al., 1996, Sturgill et al., 1997).

Verschiedenen Gedächtnisexperimenten stützen zudem eine Zunahme der Gedächtnisleistung unter YOH (O'Carroll et al., 1999), die bei depressiven Patienten deutlicher ausfällt als bei gesunden Kontrollprobanden (Wingenfeld et al., 2013).

Insgesamt weist Yohimbin ein positives Nebenwirkungsprofil auf. Dennoch muss auf das gesteigerte Auftreten von Ängstlichkeit und Unruhe hingewiesen werden (Albus et al., 1992a, Albus et al., 1992b).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Yohimbin als Antagonist an α_2 -AR bindet, wodurch diese ihre autoregulatorische Wirkung nicht mehr vollständig entfalten können und es hierdurch zu erhöhter NA-Sekretion kommt. Aufgrund der beschriebenen Wirkung von YOH ist das Medikament dafür geeignet, ein besseres Verständnis der Rolle des noradrenergen Systems für kognitive Defizite bei MDD zu erhalten.

1.4 Zielsetzung der Dissertation

Seit mehreren Jahren werden die neurobiologischen Ursachen kognitiver Beeinträchtigungen bei depressiven Störungen erforscht. Durch neue Theorien und Studienergebnisse über Grundlagen, Entstehungsprozesse und Pathophysiologie der Depression eröffnen sich auch neue Hypothesen für die Ätiologie einzelner Symptome. Mit dieser Arbeit soll die Verbindung möglicher Veränderungen des LC-NA-Systems auf die kognitive Flexibilität, wie die „Task Switching“-Fertigkeiten, bei depressiven Patienten überprüft werden. Als Grundlage hierfür dient, dass bei α_2 -Autorezeptoren Veränderungen bei depressiven Störungen nachgewiesen werden konnten und sie wie o.g. ebenfalls eine Rolle für kognitive Prozesse spielen. Sie sind dadurch Thema aktueller Forschung.

1.4.1 Hypothese I

Kognitive Defizite gelten als ein diagnostisches Kriterium depressiver Störungen (American Psychiatric Association, 2013.) Nachweislich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer Depression unter anderem eine Beeinträchtigung in der Reaktionsgeschwindigkeit, im Arbeits-, Sprach-, und Bildgedächtnisses aufweisen (Snyder, 2013, Roca et al., 2015). Diese stellen auch wichtige Komponenten für die kognitive Flexibilität dar (Diamond, 2013, Cotrena et al., 2016). Der ersten Frage, welcher diese Studie nachgeht, ist, ob Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität bei Major Depression repliziert werden können.

Hypothese I:

Patienten mit MDD weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Defizite im Bereich des „Task Switching“ auf.

Dies soll sich anhand von höherer Reaktionszeit sowie einer geringeren Anzahl richtiger Antworten depressiver Probanden zeigen. Es wird untersucht, ob depressive Probanden schlechtere Testergebnisse im „Task Switching“-Paradigma erzielen als die gesunde Kontrollgruppe.

1.4.2 Hypothese II

Ferner steht im Fokus dieser Dissertation die Frage nach der Bedeutung des LC-NA-Systems für die eingeschränkte kognitive Flexibilität depressiver Patienten. Dies wird mit einer Einmalgabe von 10 mg des α_2 -AR-Antagonisten Yohimbin und einer somit herbeigeführten noradrenergen Stimulation überprüft.

Der Ansatz basiert auf vorausgehenden Forschungsarbeiten. Zum einen ist NA demnach ein wichtiger Modulator kognitiver Flexibilität (Beverdorf et al., 1999, Aston-Jones et al., 1999, Aston-Jones et al., 2000, Lapiz and Morilak, 2006, Kehagia et al., 2010, Chmielewski et al., 2017). Zum anderen bestehen Hinweise, die für einen Zusammenhang des (dysregulierten) LC-NA-Systems und kognitiver Defizite sprechen (Chamberlain and Robbins, 2013, Wingenfeld et al., 2013, Gannon and Wang, 2019). Es ist zu erwarten, dass eine NA-Stimulation dieser Dysregulation entgegenwirkt.

Vermutet wird, dass eine noradrenerge Stimulation zu einer Verbesserung der kognitiven Flexibilität bei depressiven Patienten, im Sinne einer Angleichung an kognitive Fertigkeiten gesunder Kontrollprobanden, führt. Diese Annahme beruht auf Ergebnissen vorausgehender Arbeiten, welche einen verminderten zentralen NA-Spiegel bei Depression postulieren. Eine noradrenerge Stimulation sollte demnach eine moderate NA-Aktivität bewirken, welche eine bessere Bedingung für kognitive Leistung darstellt.

Hypothese II:

Noradrenerge Stimulation mittels Yohimbin verbessert die „Task Switching“-Fertigkeiten bei Patienten mit MDD dahingehend, dass sich die Leistung an die von Gesunden angleicht.

Es wird eine vermehrte Anzahl richtiger Antworten sowie eine niedrigere Reaktionszeit bei der depressiven Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erwartet. Bei gesunden Probanden hingegen sollte eine vermehrte NA-Stimulation und somit eine erhöhte noradrenerge Aktivität, über das moderate Ausmaß hinaus, zu einer Verschlechterung der „Task Switching“-Ergebnisse führen.

2. Material und Methoden

2.1 Überblick

Im Rahmen eines DFG-geförderten Forschungsprojekts (KU 3106/2-1) wurden Auswirkungen noradrenerger Stimulation auf die kognitive Flexibilität von Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Probanden getestet. Die Studie erhielt von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie ein positives Votum (Vorgangsnummer: LK092012). Zur Erfassung der kognitiven Flexibilität wurde das „Task Switching“-Paradigma angewendet. Zur noradrenergen Stimulation diente das α_2 -AR antagonistische Pharmakon Yohimbin. Das in dieser Arbeit untersuchte Probandenkollektiv stellt eine Untergruppe der gesamten Stichprobe für die umfangreichere Rahmenstudie dar.

So wurden in einem Placebo kontrollierten, doppelt-verblindeten und messwiederholten Design $n=40$ Patienten, die nach DSM-IV Kriterien mindestens eine mittelschwere Depression erfüllten, und $n=40$ gesunde Kontrollprobanden nach einem ausführlichen Diagnostiktermin an zwei separaten Testtagen untersucht. Die Rekrutierung der beiden Probandengruppen fand zwischen Mai 2014 und August 2017 statt.

2.2 Probandenkollektiv

Es wurden zwei Probandengruppen gebildet: eine Patientengruppe, welche die Kriterien einer mindestens mittelschweren Depression erfüllt, und eine Kontrollgruppe bestehend aus gesunden Probanden. Beide Untersuchungsgruppen wurden durch die Fachabteilung für affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Campus Benjamin Franklin geworben.

Bei vorhandenem Interesse möglicher Probanden erfolgte zunächst ein telefonisches Interview zur Abklärung der Teilnahmevoraussetzungen. Es schloss sich, bei Erfüllen der groben Teilnahmekriterien, ein ausführlicher Diagnostiktermin an.

2.2.1 Rekrutierung von depressiven Testpersonen

Die depressive Kohorte wurde aus der Ambulanz, Tagesklinik und psychiatrischen Station der Charité CBF rekrutiert. Zusätzlich wurden Patienten über Ausschreibungen auf der Klinik-Homepage geworben. Die Aufnahme depressiver Probanden in unsere Studie bedurfte dem

Vorliegen einer akuten mindestens mittelschweren depressiven Episode, welche durch das Strukturierte Klinische Interview des DSM-IV (SKID-I) verifiziert wurde. Die neueren DSM-V Kriterien waren zu Studienbeginn noch nicht erschienen. Als Neuerung in den DSM-V Kriterien entfällt die Trauerreaktion als Ausschlussgrund für die Diagnose einer schweren Depression. Hervorzuheben ist, dass unsere depressive Probandengruppe auch die neueren DSM-V Kriterien für eine MDD erfüllen. Zusätzlich wurden akute depressive Symptome mittels der Hamilton Skala, Montgomery Asberg Rating Skala (MADRS) und dem Beck Depressionsinventar (BDI) erfasst.

Einschlusskriterien:

- Derzeitige akute depressive Episode entsprechend SKID I
 - Quantifizierung durch BDI, MADRS, Hamilton Skala
- Keine Einnahme von antidepressiver Medikation

Ausschlusskriterien

Allgemein:

- Alter (≤ 18 Jahre, > 60 Jahre)
- Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises
- Affektive bipolare Störungen
- Panikstörung mit und ohne Agoraphobie
- Akute Suizidalität
- Demenz
- Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit
- ZNS-relevante/ neurologische Erkrankungen
- Schwere Erkrankungen (wie Diabetes, Krebs, kardiale Vorerkrankungen, Steroidhormonerkrankungen)
- Hypertonie
- Sehschwierigkeiten, die nicht durch Sehhilfe ausgeglichen werden können
- Bekannte Unverträglichkeiten gegenüber Yohimbin
- Aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit
- Akute Infekte
- Deutschkenntnis nicht auf Muttersprachniveau
- Schichtarbeit, aufgrund eines gestörten Tag-Nachtrhythmus, Jet-Lag

2.2.2 Rekrutierung gesunder Kontrollprobanden

Für jeden Probanden der depressiven Testgruppe wurde zwischen Mai 2014 und August 2017 ein gesunder Kontrollproband/in gesucht, der/die nach Alter, Geschlecht und Schulbildung sowie im Hinblick auf Verhütungsmethode und Zyklusphase parallelisiert war. Über Aushänge in Universitäten, Krankenhäusern, Volkshochschulen, Berufsschulen und Sportzentren sowie Inserate wurden Personen angeworben, die dann in einem anschließenden Telefoninterview für die Studienteilnahme gescreent wurden. Daraufhin erfolgte ggf. die Terminvereinbarung für den ausführlichen Diagnostiktermin.

Ausschlusskriterien

Allgemein:

- Alter (< 18 Jahre, > 60 Jahre)
- Psychiatrische Vorerkrankungen oder vorhergegangene Psychotherapie
- Positive Familienanamnese für depressive, Angst- oder Psychoseerkrankungen
- Demenz
- Alkohol- und Drogenabusus
- Frühe Traumatisierung
- ZNS-relevante/ neurologische Erkrankungen
- Schwere Erkrankungen (wie Diabetes, Krebs, kardiale Vorerkrankungen, Steroidhormonerkrankungen)
- Hypertonie
- Sehschwierigkeiten, die nicht durch Sehhilfe ausgeglichen werden können
- Allergie gegenüber Yohimbin
- Aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit
- Akute Infekte
- Deutschkenntnis nicht auf Muttersprachniveau
- Schichtarbeit, aufgrund eines gestörten Tag-Nachtrhythmus, Jet-Lag

2.2.3 Psychometrische Begutachtung der Probanden

2.2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-V Achse I

Das Strukturierte Klinische Interview des DSM-V Klassifikationssystems dient zur Erfassung klinischer Achse I Störungen. In Form eines Leitfadeninterviews werden strukturierte Fragen gestellt und deren Antwort anschließend kodiert. Das Interview folgt einer festen Struktur, die in die Sektion A bis J aufgeteilt ist. Jede Sektion behandelt jeweils Fragen zu verschiedenen psychischen Erkrankungsbildern. So werden affektive und psychotische Störungen und deren jeweilige Differentialdiagnosen, Angst- und Anpassungsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Optionale Störungen erfasst. Anhand der aller gegebenen Antworten kann der Interviewer feststellen, ob die Kriterien für eine der genannten Störungen erfüllt sind (Magraf et al., 1994, Wittchen et al., 1996).

2.2.3.2 Hamilton Depressionsskala

Zudem wurde die Hamilton Depressionsskala (HAMD-17), die ein allgemein anerkanntes Instrument für die Diagnostik depressiver Störungen darstellt, eingesetzt. Diese 1960 entwickelte Methode beinhaltet ein Inventar an 17 Fragen, wodurch der Untersucher anhand eines Interviews durch eine Punkteskala zur eigenen Einschätzung (Fremdeinschätzung durch Interviewer) vorliegender Depressionsmerkmale gelangt (Hamilton, 1960). Hierfür wird dem Probanden je eine Frage zu dem jeweiligen Item (z.B. depressive Stimmung) vorgelesen. Die Antworten werden in Abhängigkeit der Symptomausprägung mittels einer drei- oder fünfstufigen Skala (0-2 bzw. 0-4) bewertet. Alle Fragen beziehen sich auf den zeitlichen Rahmen von maximal einer Woche vor dem Interview. Die Bewertung der Ergebnisse wird u.a. in der S3-Leitlinie Depression wie folgt vorgenommen (Brähler, Schuhmacher and Strauß, 2002, Zimmermann et al., 2013, DGPPN et al., 2015):

- Werte im Bereich von 0-8 Punkten sprechen gegen das Vorliegen einer Depression.
- Scores zwischen 9-16 Punkte weisen auf eine leichte depressive Symptomatik hin.
- Erzielt der Proband ein Ergebnis von 17-24 Punkte deutet dies auf eine mittelschwere Depression hin.
- Werten von ≥ 25 Punkte weisen auf eine schwere Depression hin.

Zudem muss darauf hingewiesen werden, dass die Limitationen dieser Skala in einer geringen Sensitivität für etwaige Veränderungen in der Schwere des Depressionsgrades liegen.

2.2.3.3 Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale

Es handelt sich um eine aus 10 Items bestehende Skala, deren 10 Kategorien einem 65-Item umfassenden, psychopathologischen Begutachtungsinstrument entstammen und aufgrund ihrer Fähigkeit, Veränderungen im Schweregrad der Depression zu detektieren, ausgesucht wurde (Asberg et al., 1978, Montgomery and Asberg, 1979). Wie in mehreren Vergleichsstudien belegt, besteht beim MADRS eine höhere Sensitivität für solche Veränderungen als beim HAMD (Mulder et al., 2003). Deshalb erfreut sich der MADRS zunehmender Beliebtheit, insbesondere in Forschungskreisen. Wie die HAMD entspricht auch der MADRS einer Methode der Fremdeinschätzung, da die Skala vom Untersucher evaluiert wird. Alle 10 Fragen beziehen sich dabei auf den Zeitraum der vergangenen Woche. Jedes Item wird mit einer Punktzahl von 0-6 bewertet und anschließend werden alle Punkte zusammenaddiert. Somit ist ein Höchstwert von 60 Punkte erreichbar.

0-6 Punkte sprechen gegen das Vorliegen einer Depression. 7-19 Punkte weisen auf ein leichtes und 20-34 Punkte auf ein mittelgradiges depressives Syndrom hin. Auf eine schwere Depression deuten > 34 Punkte hin (Asberg et al., 1978, Montgomery and Asberg, 1979, DGPPN et al., 2015). Anzumerken ist, dass die Punktwerte und die damit verbundenen Schweregrade im MADRS nachweislich mit denen des HAMD korrelieren (Leucht et al., 2018).

2.2.3.4 Beck's Depressionsinventar

Das Beck's Depressionsinventar (BDI) wurde erstmals im Jahr 1961 von Aaron T. Beck entworfen und dient nach Modifikationen (1976 und 1996) ebenfalls als gängiges Hilfsmittel zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression.

Der nun aus 21 Fragen bestehende BDI II, beruht im Gegensatz zum HAMD und MADRS auf einer Selbsteinschätzung des Patienten. Die Items beziehen sich hierbei auf persönliche Einstellungen und Symptome. Jede Kategorie nimmt auf je eine Verhaltensweise Bezug (Beck et al., 1961). Der Patient wird angehalten seine Antworten im Hinblick auf die letzte Woche zu geben, um eine möglichst aktuelle Bewertung der Symptomatik zu erhalten. Für jede der 21 Kategorien stehen vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung die mit Punkten (0-4 Punkte) kodiert sind. Werden 0-8 Punkte erzielt spricht dies gegen das Vorliegen einer Depression. Ein Ergebnis von 9-13 Punkte weist auf eine minimale und Punktwerte von 14-19 auf eine leichte Depression hin. Ergebnisse von 20-28 Punkten deuten auf eine mittelschwere Depression hin. Höhere Punktzahlen (> 28) sprechen für eine schwere Depression (Hiroe et al., 2005, DGPPN et al., 2015).

2.2.4 Organisation, Ethik, Einverständniserklärung

Die gesamte Testung wurde von geschultem Fachpersonal (Ärzte, Psychologen, medizinischen Doktoranden) durchgeführt und fand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Benjamin Franklin statt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie genehmigt (Ethikvotum Vorgangsnummer: LK092012). Den Teilnehmern stand es frei, die Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen abzubrechen.

Vor Beginn des Diagnostiktermins erfolgte eine ausführliche, schriftliche und mündliche Studieninformation und Aufklärung über die Studie sowie des Datenschutzes. Im Falle eines fortbestehenden Teilnahmewunsches unterzeichneten die Probanden im Folgenden eine schriftliche Einverständniserklärung. Daraufhin wurden alle Probandennamen als Zahlencodes verschlüsselt und die Daten ausschließlich dementsprechend gesichert und ausgewertet. Nach Beendigung der Testtage erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100.- Euro.

2.3 Studiendesign

2.3.1 Studienablauf

Der Studienaufbau folgte einer gleichbleibenden Reihenfolge. Zunächst erfolgte ein ausführliches Telefoninterview, an welches sich drei Präsenztermine, davon ein Diagnostiktermin sowie zwei Messtage anschlossen. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einverständniserklärung durchliefen alle möglichen Probanden zunächst den umfangreichen zweieinhalbstündigen Diagnostiktermin, der zur Verifizierung der Einschlusskriterien diente. An diesem Termin wurde eine umfassende klinische Diagnostik durchgeführt, die das Interview für DSM-V (SKID I) zur Beurteilung psychischer Störung sowie BDI, MADRS und die HAMD beinhaltete. Außerdem umfasste dieser eine körperliche Untersuchung, einschließlich Herzraten- und Blutdruckwerte, eine Blutentnahme (kleines Blutbild, Speichel Amylase (sAA)) sowie einen orientierenden neurologischem Status.

Die Zusammenschau der Ergebnisse des Diagnostiktermins ermöglichte die sichere Begutachtung des Erfüllens der Einschlusskriterien und ggf. die Zuteilung der Probanden in eine der beiden Testgruppen. Um ein möglichst aktuelles Bild der Teilnehmer zu erhalten, fand der Diagnostiktermin innerhalb einer Woche vor dem ersten Testungstag statt. Im Anschluss folgten

die zwei Testtage (siehe Abbildung 6). Damit eine direkte Vergleichbarkeit dieser beiden gewährleistet werden konnte, gestaltete sich der Testungsablauf demgemäß jeweils äquivalent, mit der einzigen Abweichung in der Tablettengabe (doppelt-blind, quasi-randomisiert). So fanden alle Testungen in einem standardisierten Untersuchungsraum statt, dessen Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Geräuschkulisse und Lichtverhältnisse konstant gehalten wurden. An einem der beiden Testtage erhielten die Probanden nun 10 mg des Präparats Yohimbin (Spiegel®, DESMA), das als potenter α_2 -Rezeptor Antagonist eine verstärkte noradrenerge Aktivität bewirkt und am anderen Tag eine Placebotablette (P-Tabletten, Lichtenstein®).

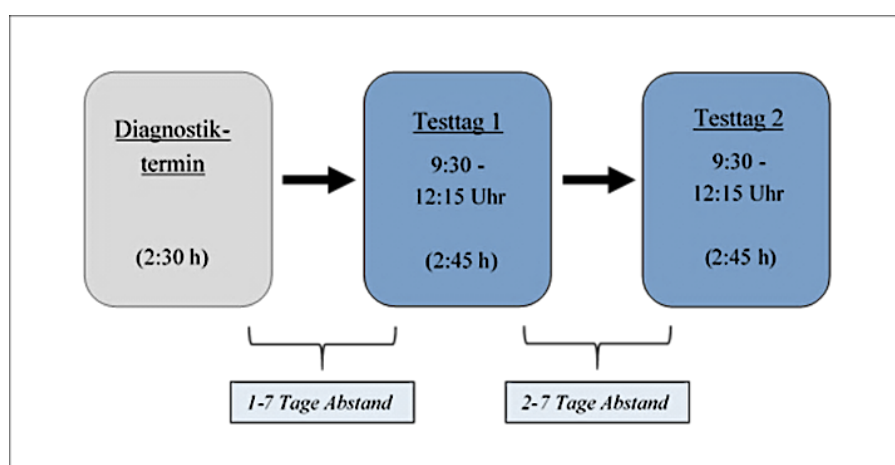


Abbildung 6: Studienablauf

2.3.2 Untersuchungsablauf

Zur Gewährleistung der Kompatibilität der Untersuchungstage wurden diese zur gleichen Tageszeit um 09:30 Uhr morgens begonnen und um 12:15 Uhr mittags beendet. Die Überprüfung der Yohimbin-induzierten noradrenergen Stimulation erfolgte anhand der Parameter Blutdruck, Herzrate und sAA-Level mittels Speichelproben.

Zur Ermittlung der jeweiligen Baselinewerte begann jeder Tag zunächst mit einer Blutdruck-, Herzrate und einer 5-minütigen EKG Messung sowie mit zwei Speichelproben. Zur besseren Bewertung der EKG Streifen erhielten die Probanden zusätzlich einen Atemgurt, wodurch die Atemfrequenz und –tiefe in die Auswertung mit einfließen konnte. Diese erhobenen EKG-Daten sind nur im Rahmen weiterer Fragestellungen relevant und fließen nicht in diese Arbeit ein.

Den Studienteilnehmern wurden Salivetten® mit beinhaltenen Zellstoffrollen gereicht, welche sie jeweils nach Anweisung eine Minute kauen sollten. Dieses Verfahren ermöglichte es, sAA-Werte

nicht invasiv zu messen. Anschließend wurden die Proben über die Dauer des Testtages auf Eis gelagert und dann bis zur Auswertung im Labor bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Um eine möglichst fehlerfreie Analyse der Proben sicherzustellen und um die Daten nicht durch extrinsische NA-Stimulation zu verfälschen, wurden die Probanden zudem angehalten, exzessiven Sport und koffeinhaltige Getränke (ab 24 Std. vor Testungsstart) zu vermeiden, sowie keine Nahrung, einschließlich Kaugummi (ab 2 Std. vor Untersuchungsbeginn), zu konsumieren. Die Nahrungskarenz begründet sich u.a. darin, dass verschiedene Studien eine Zunahme der T_{\max} des Yohimbins, durch Speisen mit hohem Fettanteil zeigten (Grasing et al., 1996). Nach Dokumentation der Ausgangswerte aller Parameter folgte die doppelt-verblindete Yohimbin bzw. Placebo Gabe. Zu diesem Zweck wurde die Zuteilung der Tablettengabe von einer vom Versuchsleiter abweichenden Person durchgeführt. Innerhalb einer anschließenden Karenzzeit von 60 Minuten, die dem Abwarten des vollständigen Wirkeintritts diente, bearbeiteten die Probanden die Fragebögen STAI und MDBF. Die noradrenerge Stimulation durch Yohimbin wurden von diesem Zeitpunkt an, bis zum Ende des Experimentes, durch halbstündliche Blutdruck-, Herzraten- und EKG-Messungen als auch Speichelprobe kontrolliert.

Daraufhin fand im Beisein des Versuchsleiters die Durchführung des „Task Switching“-Paradigmas am Computer statt. Kurz vor Beendigung des Testtages bearbeiteten die Probanden ein weiteres Mal die Fragebögen STAI und MDBF, wodurch auch Veränderungen des emotionalen Befindens durch Yohimbin im Verlauf erfasst werden konnten.

Abbildung 7 dient der Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufs eines Testtages.

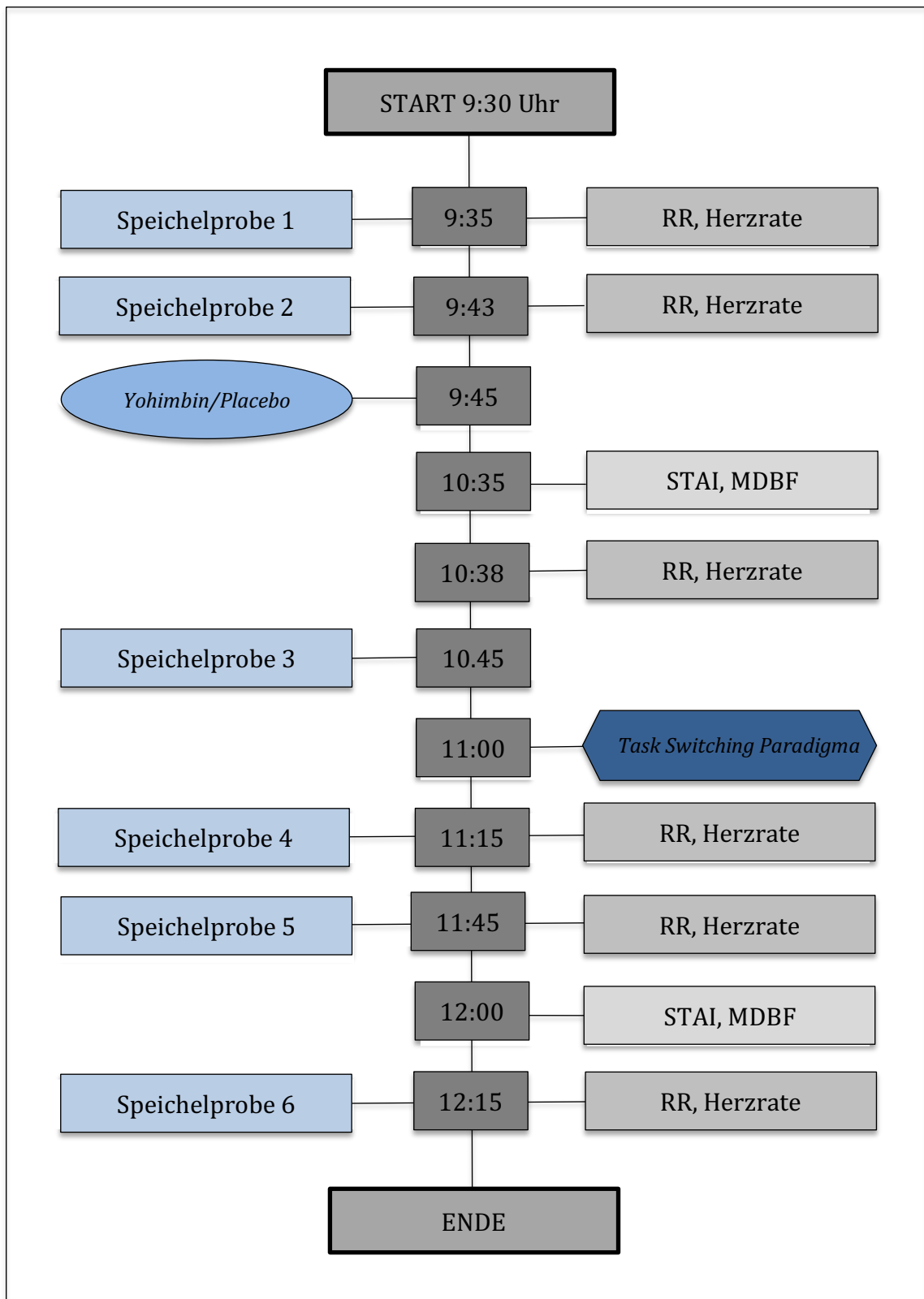


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Ablaufs eines Untersuchungstages

2.3.3 Ablauf des „Task Switching“-Paradigmas

Wie unter 1.1.2 bereits beschrieben, stellt kognitive Flexibilität eine Kernfähigkeit der Exekutivfunktion dar. Die kognitive Flexibilität beinhaltet unter anderem die flexible Anpassung an neue Regeln oder Rahmenbedingungen, die typischerweise mittels des „Task Switching“-Paradigmas untersucht wird (Diamond, 2013, Altmann and Gray, 2008). Ein solches Computergestütztes Experiment wurde in der vorliegenden Studie zur Erforschung kognitiver Kontrollprozesse herangezogen.

Dabei erschienen den Patienten und gesunden Probanden am Computerbildschirm abwechselnd unterschiedliche geometrische Figuren und Zahlen, an die jeweils verschiedene Regeln geknüpft waren, um so die kognitive Flexibilität zu prüfen. Konkret zeigte sich auf dem Bildschirm-Mittelpunkt zunächst ein Kreuz. Dieses diente lediglich der Blickfokussierung und wich bei Versuchsbeginn einer geometrischen Figur. Entweder erschien zunächst ein Dreieck oder ein Kreis. Dieses geometrische Symbol wurde daraufhin durch eine Zahl von 1-9 ersetzt. In Abhängigkeit von der zuvor angezeigten geometrischen Figur (Dreieck oder Kreis) änderten sich nun die Regeln für den Probanden. So sollte die nachfolgende Zahl entweder in größer oder kleiner als fünf eingeteilt oder als gerade beziehungsweise ungerade erkannt werden. Die Antwort des Studienteilnehmers wurde durch Drücken der rechten (>5, ungerade) oder linken (<5; gerade) Taste auf einer zuvor gut kenntlich gemachten Tastatur registriert.

Diese hier beschriebene Abfolge wird als „Trial“ bezeichnet und gestaltete sich zeitlich folgendermaßen:

Eine geometrische Figur (=„Cue Target“) wurde stets für exakt 500 ms (Gruber et al., 2006; Astle et al., 2008) angezeigt. Die sich anstelle dessen anschließend präsentierte Zahl von 1-9, stellt den „Target Stimulus“ dar. Dieser „Target Stimulus“ wurde für eine Zeitdauer von 4000 ms („Target Intervall“) abgebildet. Zwischen dem nächsten „Trial“ bestand eine kurze Pause mit einer randomisierten Intervalldauer von 600 bis 1000 ms (Intertrial-Intervall). Die erhobenen Ergebnisse bestehen sowohl darin, wie hoch die Anzahl richtiger Antworten lag als auch wie schnell die Reaktion der Probanden erfolgte.

Wenn auf eine Aufgabe eine zweite mit der gleichen „Cue Target“ (Dreieck oder Kreis) folgt, spricht man von einer „None-Switch-Trial“. Wenn sich die Regeln zwischen zwei „Trials“ jedoch ändern, handelt es sich um ein „Switch-Trial“ (siehe Abbildung 8). Typischerweise reagieren Probanden langsamer und mit vermehrter Fehleranzahl bei Aufgaben, die mit einem „Switch“ einhergehen, als bei multiplen Trials derselben Regeln („None-Switch-Trials“).

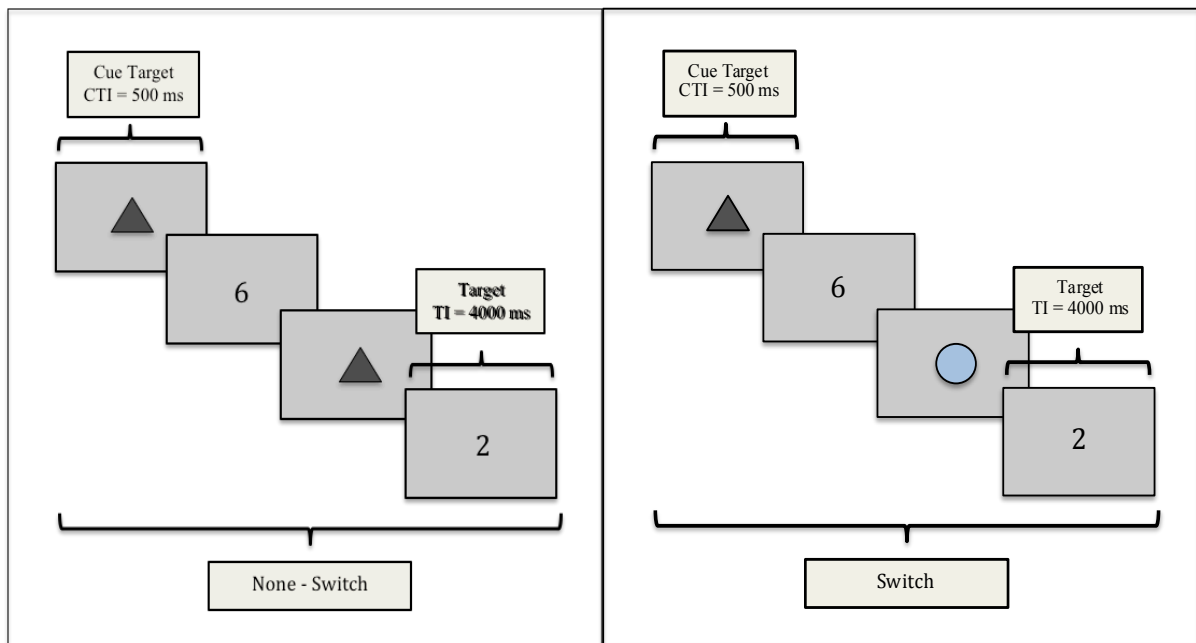


Abbildung 8: Veranschaulichung des „None-Switch-Trials“ und „Switch-Trials“

Zur Sicherstellung der korrekten Durchführung erhielten die Probanden eine vorherige Einweisung in das Untersuchungsformat und eine genaue Erklärung der Regeln. Dann wurde zunächst ein Probedurchlauf mit 20 „Trials“ absolviert, an dessen Anschluss das eigentliche Experiment folgte. Dies ermöglichte den Probanden, mit den Regeln und Gegebenheiten vertraut zu werden und mögliche Missverständnisse aufzudecken. Insgesamt erfolgten 128 „Trials“, von denen es sich bei der Hälfte um „Switch“- und bei der anderen Hälfte um „None-Switch“-Aufgaben handelte. Das gesamte Experiment (ohne Probedurchlauf) dauerte somit ca. 06:45 min.

Die Probanden wurden quasi-randomisiert in Gruppe A oder B eingeteilt. So standen in den jeweiligen Gruppen die geometrischen Figuren für unterschiedliche Regeln. Bei Gruppe A galt bei einem Dreieck, die Zahl in kleiner oder größer als 5 einzuteilen, beziehungsweise beim Erscheinen des Kreises in gerade oder ungerade einzuordnen. Bei Gruppe B stand das Dreieck hingegen als Hinweis für eine Einteilung in gerade/ungerade und der Kreis bedurfte einer Zuordnung zu größer oder kleiner als 5.

Die nachfolgende Tabelle 3 veranschaulicht dies.

		Target Cues	
		Dreieck	Kreis
Version	A	>/< 5	gerade/ungerade
	B	gerade/ungerade	>/< 5

Tabelle 3: Zuordnung Cue Target zur geltenden Aufgabenregel

Jeder Proband verblieb sowohl am ersten als auch am zweiten Testtag in derselben quasi - randomisiert zugeteilten Gruppe. Diese Einteilung in unterschiedliche Gruppen diente dem Zweck, systematischen Fehlern durch mögliche Unterschiede in der Schwierigkeit der Zuordnung der „Cue Targets“ zur Aufgabenregel möglichst entgegenzuwirken.

2.3.4 Pharmakologische Intervention

Die Dosierungsprotokolle und Verabreichungszeiten von Yohimbin fundieren auf zuvor bereits durchgeführten klinischen Studien zu den kognitiven Auswirkungen von Yohimbin (O'Carroll et al., 1999, Soeter and Kindt, 2011, Soeter and Kindt, 2012, van Stegeren et al., 2010).

Im Gegensatz zu der in anderen Studien meist verwendeten 20 mg Dosierung, wurde den Probanden einmalig 10 mg Yohimbin verabreicht, da unter dieser vergleichsweise geringen Dosis keine relevanten Nebenwirkungen zu erwarten waren. Dennoch war von einem ausreichenden Wirkspiegel auszugehen. So zeigte sich in Studien mit einer Dosis von nur 5 mg bereits eine noradrenerge Aktivitätssteigerung (Wingenfeld et al., 2013).

Die Grundlage der Yohimbin-Verabreichung basiert, wie zuvor beschrieben, auf der antagonisierenden Wirkung auf präsynaptische α_2 -AR (Goldberg and Robertson, 1984). Unter physiologischen Bedingungen sorgen erhöhte NA-Konzentrationen für eine Aktivierung des präsynaptischen α_2 -ARs, der seine Inhibition durch negative Rückkopplung entfaltet und dadurch die NA-Ausschüttung vermindert. Das Präparat Yohimbin führt somit durch eine Blockierung dieser Rezeptoren zu einem Anstieg des intrinsischen NAs.

Pharmakokinetische Studien mit oraler Applikation von YOH zeigen eine relativ schnelle Absorption und Elimination des Präparats (T_{max} und $T_{1/2}$ <1 Std.) (Owen et al., 1987, Sturgill et al., 1997, Le Corre et al., 1999). Da eine vollständige Absorption erst nach ca. 45–60 min zu

erwarten war (Owen et al., 1987), lag in dem Studiendesign zwischen der Verabreichung des Medikaments und der Durchführung des Paradigmas ebenfalls eine Wartezeit von über einer Stunde. Gleichzeitig ist das der Höhepunkt des Plasma-Yohimbin-Levels nach 90 min zu erwarten (O'Carroll et al., 1999).

2.3.5 Physiologische Indikatoren der pharmakologischen Manipulation

Die Überprüfung der noradrenergen Stimulation fand anhand der Vitalparameter Blutdruck und Herzzeitrate statt. Zusätzlich wurden Speichelproben über Salivetten genommen, mit deren Hilfe sich der Alpha-Amylase-Spiegel messen ließ. Die Werte der sAA wurden wie zuvor beschrieben zu mehreren Zeitpunkten während des Testtages erhoben und ihr Verlauf dokumentiert (siehe Abbildung 7). Die Erfassung des sAA-Wertes beruht darauf, dass dieses Speichelenzym als zuverlässiger Indikator für die Aktivität des LC-NA-Systems gilt (van Stegeren et al., 2006, Thoma et al., 2012). Es weist ebenfalls einen zirkadianen Rhythmus auf und erreicht in den frühen Morgenstunden seinen Höchstwert. Erhöhte sAA-Level stehen in direkter Korrelation mit einer verstärkten NA-Aktivierung (Nater and Rohleder, 2009).

Während der Testung wurden die Salivetten auf Eis gelagert, um nach Beendigung dieser bei -80°C aufbewahrt zu werden, bis sie nach Studienende zur biochemischen Analyse ins neuropsychologische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité CBF transportiert wurden.

2.3.6 Selbsteinschätzung des psychischen Befindens über den Untersuchungsverlauf

2.3.6.1 State-Trait-Anxiety-Angstinventar

Dieses Selbstbeurteilungs-Verfahren basiert auf der Differenzierung zwischen Angst als überdauernde Eigenschaft (Trait) oder als einen momentanen Zustand (State) des Probanden. Durch Selbstbeurteilung anhand von 20 Fragen schätzt der Proband seinen momentanen Angstzustand sowie seine allgemeine ängstliche Veranlagung ein (Spielberger *et al.*, 1983).

Für diese Studie wurde die überarbeitete T-Anxiety Subklasse der STAI X2 Form verwendet.

Die Durchführung erfolgte an beiden Testtagen zu je zwei verschiedenen Zeitpunkten und diente der Untersuchung des evozierten Stresseffekts auf das momentane Angstniveau.

2.3.6.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) ist ein Fragebogen, der zur Einschätzung der momentanen Befindlichkeit des Probanden dient. Dieser wurde zweimal je Testtag (jeweils vor und nach Yohimbin-Applikation) ausgefüllt wird. Er wurde im Jahr 1997 von den Wissenschaftlern Steyer und Schwenkmezger entwickelt und versucht das aktuelle innere Erleben und Befinden zu evaluieren. Bestehend aus 24 Items mit einer fünfstufigen Antwortskala, werden die Dimensionen „Gute Stimmung - Schlechte Stimmung“, „Wachheit – Müdigkeit“ sowie „Ruhe – Unruhe“ abgefragt.

Hohe Skalenwerte stehen jeweils für eine positive Stimmungslage, Wachheit und Gelassenheit. Niedrige Punktwerte sprechen dafür, dass der Proband sich unwohl oder missmutig fühlt, er tendenziell schlapp und schläfrig ist und sich in einem Zustand innerer Anspannung und Unruhe befindet (Steyer et al, 1997).

2.4 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung wurde mit der IBM Software SPSS 25.0 durchgeführt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mittels Matplotlib 3.2.2.

Zur Berechnung möglicher Unterschiede in den demografischen Variablen der Stichprobe (psychometrische Testergebnisse, Alter, Geschlecht, Schulbildung) wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und un-/abhängige t-Tests bzw. bei Verletzung der Varianzhomogenität der Welch-Test verwendet.

Zur Analyse der Yohimbin-Manipulation wurden sowohl die abhängigen Variablen systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzrate sowie Alpha-Amylase (Speichelprobe) mittels einer messwiederholten ANOVA (Intervention [Yohimbin vs. Placebo]) x Gruppe [Depressive vs. Nicht-Depressive]) x Zeit [Messzeitpunkte]) untersucht.

Ferner erfolgte die statistische Auswertung weiterer abhängigen Variablen. So wurden die Punktwerte in STAI und MDBF auch jeweils mit einer messwiederholten ANOVA (Intervention [Yohimbin vs. Placebo]) x Gruppe [Depressive vs. Nicht-Depressive]) x Zeit [Messzeitpunkte]) ausgewertet.

Im Anschluss wurden die Ergebnisse des „Task Switching“-Experiments im Hinblick auf Reaktionszeit und Antwortrichtigkeit ausgewertet.

Dafür fand eine 2x2x2-faktorielle messwiederholte ANOVA der Faktoren (Intervention [Yohimbin vs. Placebo]) x Gruppe [Depressive vs. Nicht-Depressive]) x Trial-Bedingungen [„Switch“ vs. „None-Switch“]) Anwendung. Für die „Switch-Kosten“ wurde die Reaktionszeit der „Switch-Trials“ von der Reaktionszeit der „None-Switch-Trials“ subtrahiert und anschließend eine messwiederholte ANOVA durchgeführt.

Zuvor wurde zunächst stets die Sphärizität mittels des Mauchly-Tests überprüft. Im Falle der Varianzungleichheit der Differenzen fand in Abhängigkeit der Epsilonwerte die Greenhouse-Geisser-Korrektur oder Huynh-Feldt-Korrektur Anwendung. Als Grenze für die Wahl des Korrekturverfahren galt ein Epsilonwert von .75.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p = .05$ festgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt umfasst die Studienkohorte 80 Probanden, aus zwei Gruppen von je 40 Studienteilnehmern (depressive Patienten und gesunde Kontrollprobanden).

Tabelle 4 veranschaulicht die demographischen Charakteristika der Stichprobe.

Mittels des asymptotischen Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurde überprüft, ob ein Unterschied in wichtigen dichotomen Merkmalen zwischen den Gruppen, depressive Patienten (MDD) und gesunde Kontrollprobanden (HC), bestand, während mögliche Gruppenunterschiede in kontinuierlichen Variablen mittels t-Test untersucht wurden.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den soziodemografischen Variablen („Geschlecht“, „Alter“, „Schulabschluss“, „Zyklusphase“, „Verhütungsmethode“ und „BMI“) und die Gruppen sind somit vergleichbar.

Die Auswertung der Ergebnisse aus HAMD, BDI und MADRS mittels unabhängiger t-Tests ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Patientengruppe (HAMD: $p < .001$; BDI: $p < .001$; MADRS: $p < .001$) mit höheren Depressionswerten in der Patientengruppe.

Ein Proband der gesunden Kontrollgruppe erschien aus unbekanntem Gründen nicht zum zweiten Testtag. Eine weitere Auswertung zur Beschreibung der Stichprobe ohne den entsprechenden Probanden führte zu keiner Veränderung dieser Ergebnisse.

<u>Variablen</u>		<u>MDD</u>	<u>HC</u>
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	21	21
	Männlich	19	19
	Total	40	40
<i>Alter</i>	Mittelwert	35.20	35.15
	SD	11.33	10.30
	Mind /Max	19 / 59	19 / 57
<i>Familienstand</i>	Ledig	22	25
	Verheiratet	9	9
	Geschieden	8	6
	Fehlend	1	0
<i>Schulabschluss</i>	Hauptschule	3	4
	Mittlere Reife	9	10
	Abitur	27	26
<i>BMI</i>	Mittelwert	23.35	23.17
	SD	3.09	3.01
<i>1. Testungstag: Zyklusphase</i>	Folikelphase	3	7
	Lutealphase	14	11
	Entfällt	3	3
	NA	1	0
<i>2. Testungstag: Zyklusphase</i>	Folikelphase	6	6
	Lutealphase	10	12
	Entfällt	3	3
	NA	2	0
<i>Verhütungsmethode</i>	Hormonelle Verhütung	5	4
	Keine hormonelle Verhütung	16	17
<i>Anzahl früherer depressiver Episoden</i>	Keine	4	40
	1 bis 5	26	0
	> 5	7	0
	Unbekannt	3	0
<i>Psychometrische Testung</i>	HAMD		
	Mittelwert	20.46	0.35
	SD	3.24	0.58
	Mind /Max	16 / 29	0 / 2
	MADRS		
	Mittelwert	28	0.78
	SD	6.13	1.31
	Mind /Max	16 / 40	0 / 6
	BDI		
	Mittelwert	23.8	1.43
	SD	7.75	1.68
	Mind /Max	7 / 40	0 / 6

Tabelle 4: Soziodemographische Daten der Stichprobe unterteilt in Patienten MDD und gesunde Kontrollprobanden (SD = Standard Deviation, NA = Not applicable)

3.2 Überprüfung der Yohimbin induzierten noradrenergen Stimulation

3.2.1 Blutdruck

Es erfolgte eine messwiederholte ANOVA, welche die Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Zeit“ (Messzeitpunkte) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) untersuchte.

Es soll zunächst auf die Ergebnisse der systolischen Blutdruckwerte eingegangen werden.

Die messwiederholte ANOVA erbrachte ein signifikantes Ergebnis für den Haupteffekt „Intervention“ auf die systolischen Werte ($F_{1,77} = 48.07$, $p < .001$). So konnten unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit höhere systolische Blutdruckwerte unter Yohimbin-Bedingungen beobachtet werden.

Die durchgeführte ANOVA ergab zudem einen signifikanten Effekt des Faktors „Zeit“ für die systolischen Blutdruckwerte ($F_{3,256} = 23.74$, $p < .001$). Dies zeigte sich durch steigende systolische Blutdruckwerte über den Testtag. Ein signifikantes Ergebnis konnte auch für die Interaktion „Zeit“ x „Intervention“ beobachtet werden ($F_{4,308} = 12.40$, $p < .001$). So führte Yohimbin im Vergleich zu Placebo zu einem deutlich stärkeren Blutdruckanstieg über den Untersuchungsverlauf. Es konnte kein signifikantes Ergebnis für den Faktor „Gruppe“ festgestellt werden ($F_{1,77} = .148$, $p = .702$), somit zeigen sich die Baseline-Werte des systolischen Blutdrucks beider Probandengruppen vergleichbar.

Ferner konnte weder für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = .745$, $p = .391$) noch für die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,256} = 2.290$, $p = .072$) ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Auch die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{4,308} = 1.236$, $p = .295$) erwies sich als nicht signifikant.

Die nachfolgende Abbildung 9 veranschaulicht die mittleren systolischen Blutdruckwerte über den Untersuchungsverlauf.

Die erhobenen absoluten systolischen Mittelwerte beider Gruppen werden in Tabelle 6 veranschaulicht.

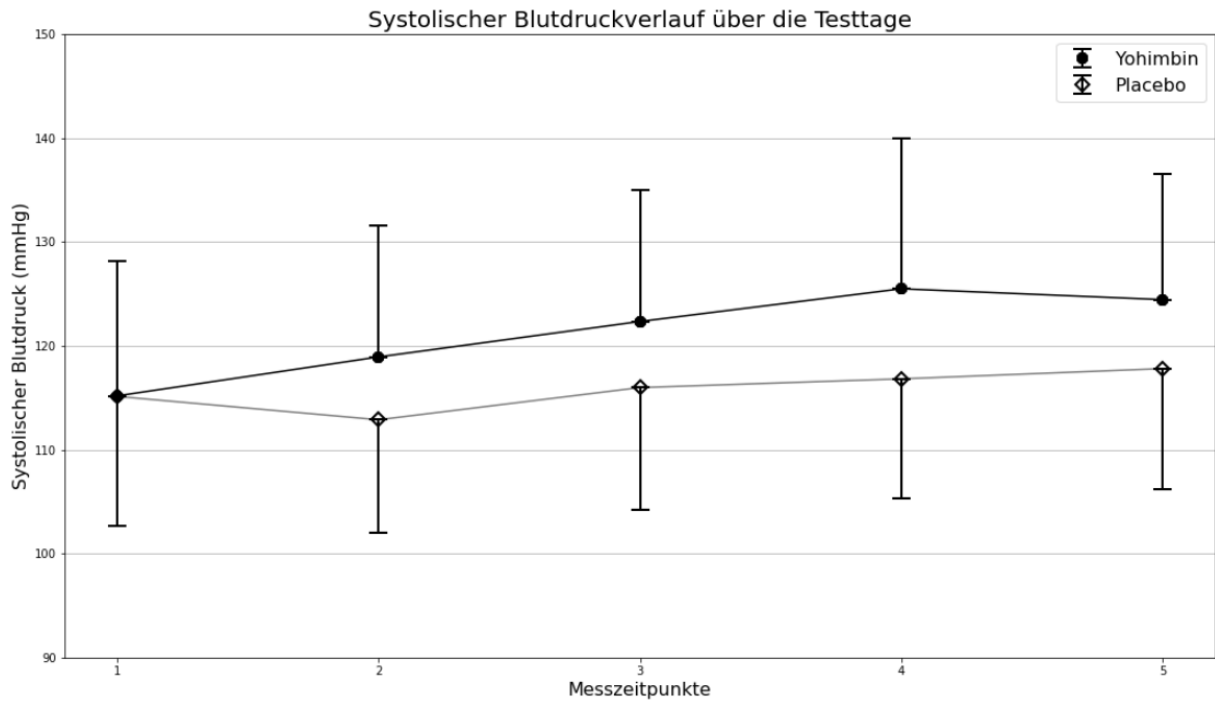


Abbildung 9: Mittlere systolische Blutdruckwerte (in mmHg) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwert \pm 1SD)

Systolischer Blutdruckverlauf

Testbedingung	Messzeitpunkte		HC	MDD	Total
<u>Placebo</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	114,80	115,79	115,29
		SD	12,97	12,04	12,45
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	113,42	112,74	113,09
		SD	10,66	11,00	10,77
	Zeitpunkt 3	Mittelwert	117,10	115,03	116,08
		SD	12,06	11,68	11,84
	Zeitpunkt 4	Mittelwert	116,88	117,05	116,96
		SD	11,40	11,73	11,49
	Zeitpunkt 5	Mittelwert	117,67	118,18	117,92
		SD	11,71	11,83	11,7
<u>Yohimbin</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	114,13	116,41	115,25
		SD	13,40	12,86	13,1
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	119,17	118,79	118,99
		SD	13,17	12,45	12,74
	Zeitpunkt 3	Mittelwert	124,60	120,18	122,42
		SD	13,43	11,77	12,75
	Zeitpunkt 4	Mittelwert	126,75	124,41	125,59
		SD	15,92	13,04	14,52
	Zeitpunkt 5	Mittelwert	125,95	122,92	124,46
		SD	12,92	11,09	12,07

Tabelle 5: Absolute systolische Blutdruckwerte (in mmHg) von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der diastolischen Blutdruckwerte dargestellt werden. Der Haupteffekt „Intervention“ erwies sich als signifikant ($F_{1,76} = 27.495$, $p < .001$). So stiegen die Blutdruckwerte unter Yohimbin-Gabe im Vergleich zu Placebo an. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zeiteffekt des diastolischen Blutdrucks ($F_{4,266} = 20.99$, $p < .001$). Dieser äußerte sich in steigenden Blutdruckwerten über den Untersuchungsverlauf. Auch für die Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis ($F_{4,304} = 5.916$, $p < .001$). Dies entsprach einem stärkeren diastolischen Blutdruckanstieg über den Untersuchungsverlauf unter Yohimbin-Bedingungen.

Die Analyse des Faktors „Gruppe“ erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($F_{1,76} = .065$, $p = .799$). Es kann also von keinem signifikanten Unterschied der diastolischen Blutdruckwerte zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten berichtet werden. Die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{4,266} = 3.897$, $p = .006$) erwies sich hingegen als signifikant.

Darüber hinaus konnte weder ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,76} = 1.252$, $p = .267$) noch für die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{4,304} = 1.864$, $p = .117$) nachgewiesen werden.

Die nachfolgende Abbildung 10 veranschaulicht die mittleren diastolischen Blutdruckwerte über den Untersuchungsverlauf. Die erhobenen absoluten diastolischen Mittelwerte beider Gruppen werden in Tabelle 6 veranschaulicht.

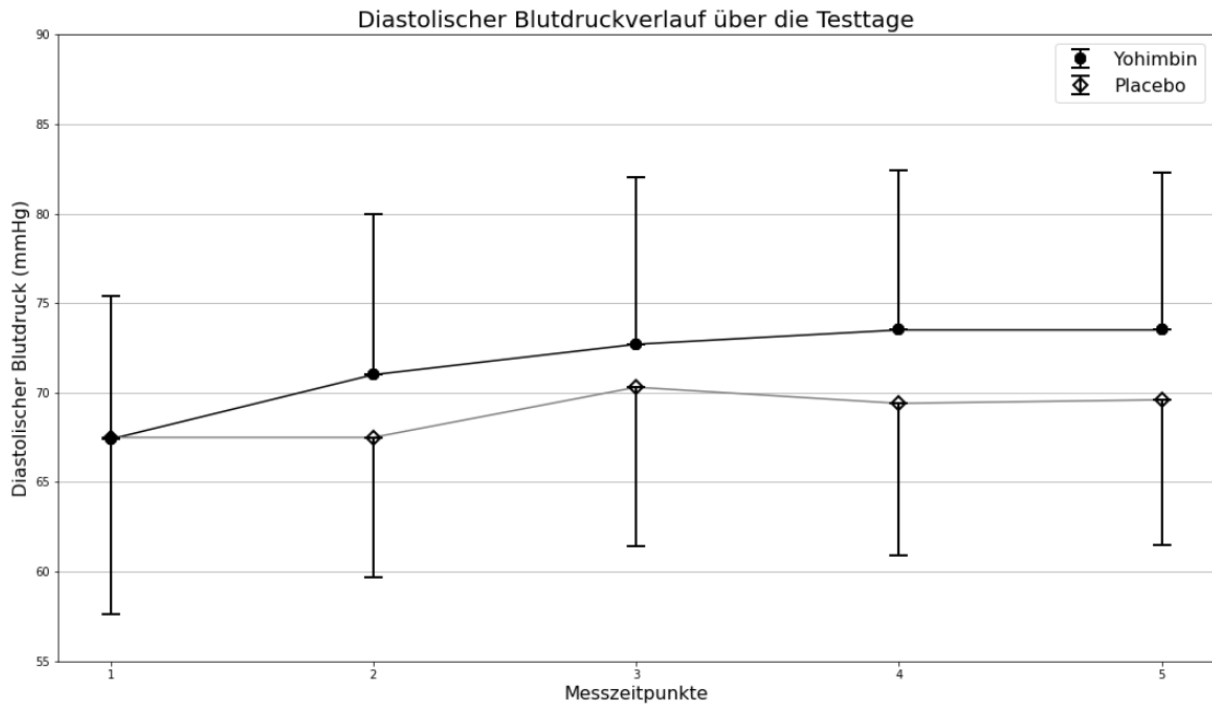


Abbildung 10: Mittlere diastolische Blutdruckwerte (in mmHg) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwerte \pm 1SD)

Diastolischer Blutdruckverlauf

Testbedingung	Messzeitpunkte		HC	MDD	Total
<u>Placebo</u>	Messung 1	Mittelwert	66,80	68,76	67,76
		SD	8,73	10,98	9,87
	Messung 2	Mittelwert	67,75	67,58	67,67
		SD	7,26	8,31	7,74
	Messung 3	Mittelwert	70,80	70,24	70,53
		SD	9,29	8,60	8,91
	Messung 4	Mittelwert	68,90	70,47	69,67
		SD	8,08	8,89	8,47
	Messung 5	Mittelwert	68,63	70,84	69,71
		SD	7,72	8,43	
<u>Yohimbin</u>	Messung 1	Mittelwert	66,43	68,61	67,49
		SD	7,15	8,77	8,00
	Messung 2	Mittelwert	70,57	72,00	71,27
		SD	8,57	9,50	9,00
	Messung 3	Mittelwert	74,73	71,11	72,96
		SD	9,68	8,64	9,31
	Messung 4	Mittelwert	74,45	73,05	73,77
		SD	8,98	8,60	8,77
	Messung 5	Mittelwert	73,43	73,97	73,69
		SD	7,98	9,42	8,66

Tabelle 6: Absolute Werte des diastolischen Blutdruckwerte (in mmHg) von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

3.2.2 Herzrate

Simultan mit der Blutdruckmessung erfolgte an beiden Testtagen zu fünf Zeitpunkten eine zusätzliche Herzratenmessung. Anhand einer messwiederholten Varianzanalyse wurden erneut die Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Zeit“ (Messzeitpunkte) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) analysiert.

In dieser Berechnung zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ auf die Herzrate ($F_{1,77} = .755$, $p = .387$). Die Untersuchung des Faktors „Zeit“ ergab jedoch ein signifikantes Ergebnis ($F_{3,251} = 57.939$, $p < .001$). So nahm die Frequenz der Herzrate über den Untersuchungstag ab. Hingegen ergab die Analyse für die Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ kein signifikantes Ergebnis ($F_{4,308} = 1.330$, $p = .259$). Allerdings konnte ein signifikanter Effekt des Faktors „Gruppe“ auf die Herzratenwerte festgestellt werden ($F_{1,77} = 9.409$, $p = .003$). So wurden bei depressiven Probanden, unabhängig von den Testbedingungen, höhere Werte für die Herzrate gemessen.

Auch der Effekt für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = .099$, $p = .754$), die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,251} = .792$, $p = .509$) sowie für die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{4,308} = 1.047$, $p = .383$) war jeweils nicht signifikant.

Die Mittelwerte werden in der nachfolgenden Tabelle 7 dargestellt.

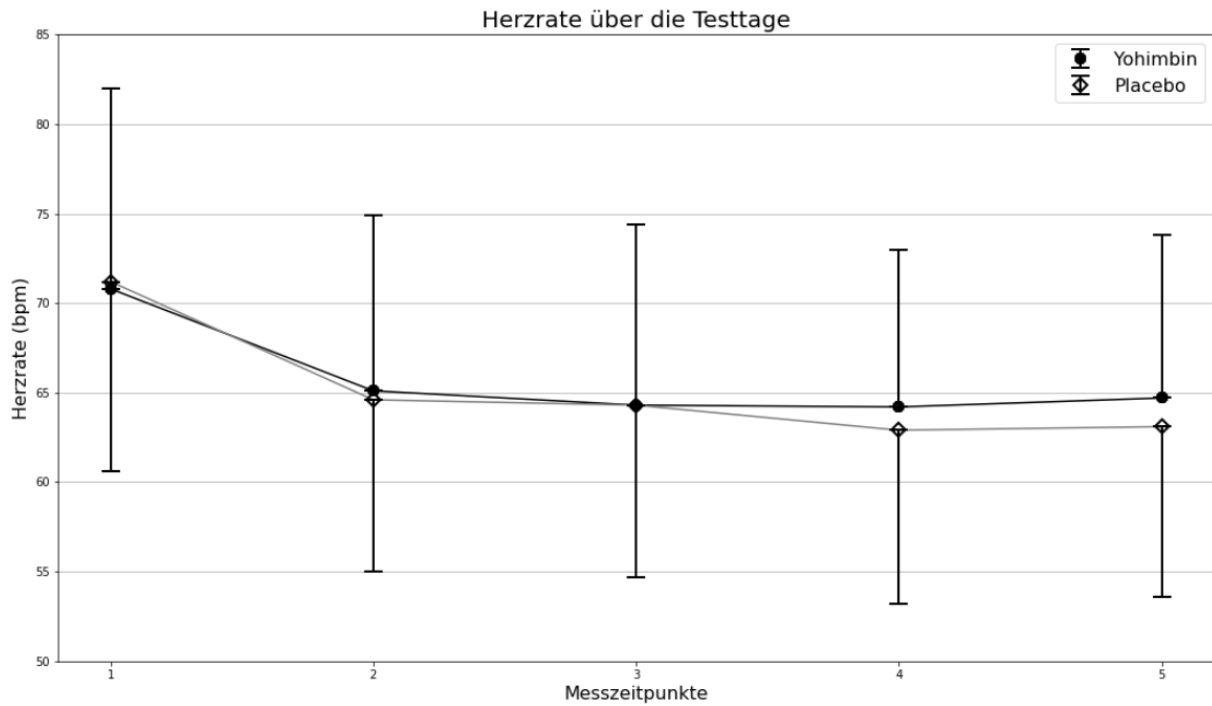


Abbildung 11: Mittlere Herzrate (bpm) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über den Untersuchungsverlauf (Mittelwerte \pm 1SD)

Herzraten -Verlauf an Testtagen

Testbedingung	Messzeitpunkte		HC	MDD	Total
<u>Placebo</u>	Messung 1	Mittelwert	68,65	74,36	71,47
		SD	9,10	11,07	10,46
	Messung 2	Mittelwert	62,55	67,10	64,80
		SD	7,84	10,48	9,46
	Messung 3	Mittelwert	61,25	67,77	64,47
		SD	7,65	10,19	9,52
	Messung 4	Mittelwert	60,85	65,18	62,99
		SD	8,18	10,79	9,75
	Messung 5	Mittelwert	60,95	65,74	63,32
		SD	8,94	9,26	9,35
<u>Yohimbin</u>	Messung 1	Mittelwert	67,30	74,82	71,01
		SD	11,56	9,43	11,16
	Messung 2	Mittelwert	62,60	68,10	65,10
		SD	8,96	9,65	9,66
	Messung 3	Mittelwert	62,28	66,77	64,49
		SD	8,64	10,84	9,98
	Messung 4	Mittelwert	61,80	67,00	64,37
		SD	7,42	9,19	8,69
	Messung 5	Mittelwert	62,10	67,36	64,70
		SD	8,01	9,40	9,06

Tabelle 7: Absolute Werte der Herzrate von gesunden Probanden (HC) und depressiven Patienten (MDD) in Schlägen pro Minute im Verlauf beider Testtage unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

3.2.3 Alpha-Amylase

Für die Untersuchung des Einflusses der Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Zeit“ (Messzeitpunkte) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) auf die sAA wurde eine messwiederholte ANOVA angewendet. Zunächst konnte ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ nachgewiesen werden ($F_{1,73} = 19.041$, $p < .001$). So stiegen die sAA-Werte unter Yohimbin-Gabe im Vergleich zu Placebo signifikant an. Auch für den Faktor „Zeit“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis ($F_{5,365} = 19.328$, $p < .001$). Dementsprechend konnte ein Anstieg der sAA-Werte über den Testtag beobachtet werden. Die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ erwies sich ebenfalls als signifikant ($F_{5,365} = 9.231$, $p < .001$). Dies entspricht erhöhten sAA-Werten über den Untersuchungstag unter YOH- im Vergleich Placebo-Bedingungen. Hingegen konnte für den Faktor „Gruppe“ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($F_{1,73} = 1.442$, $p = .234$), d.h. es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den depressiven Patienten und den gesunden Kontrollprobanden. Ferner konnte weder ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,73} = 1.180$, $p = .281$) noch für die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,193} = 1.071$, $p = .357$) nachgewiesen werden. Auch die Berechnung der Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{5,331} = .788$, $p = .548$) erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Die folgende Grafik veranschaulicht den Verlauf der Amylase-Werte.

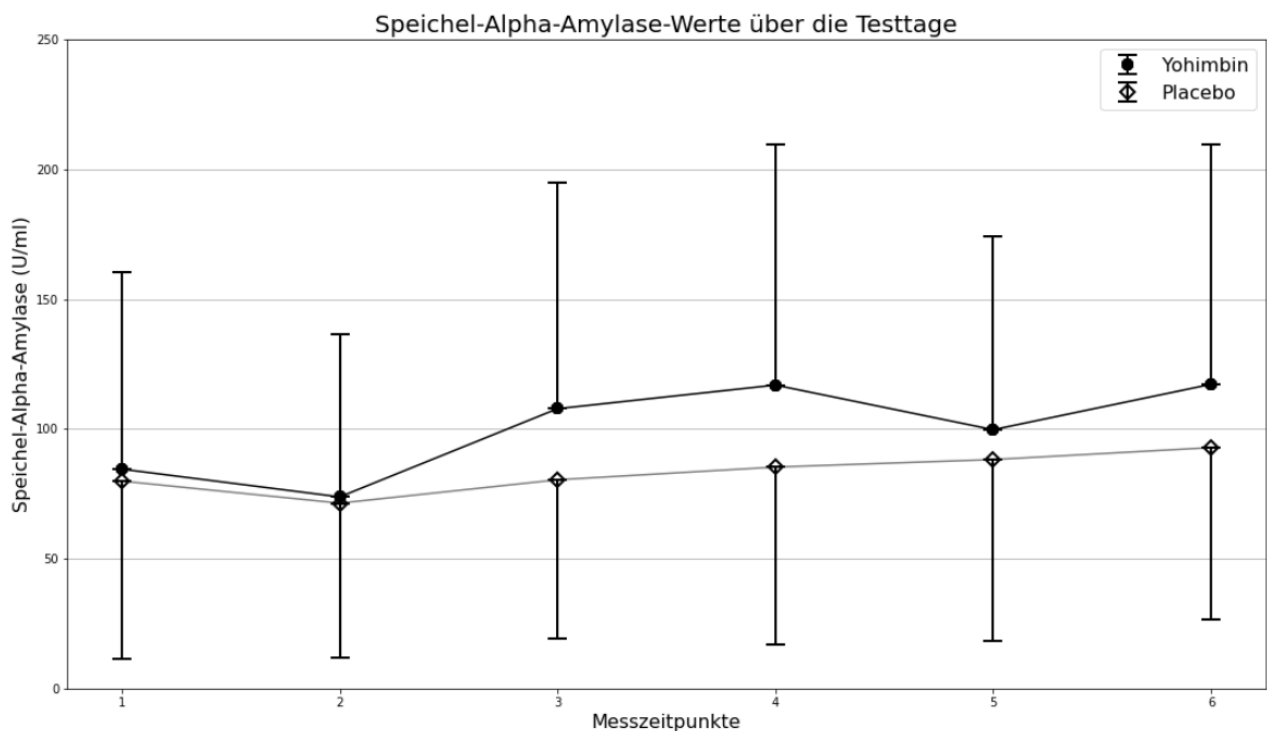


Abbildung 12: Verlauf der sAA-Mittelwerte (in U/ml) aller Studienteilnehmer unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen über die sechs Messzeitpunkte (Mittelwerte \pm 1SD)

3.3 Überprüfung des psychischen Befindens über den Untersuchungsverlauf

3.3.1 State-Trait-Angstinventar

Zur Analyse des Einflusses der Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Zeit“ (Messzeitpunkte) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) wurde eine messwiederholte Varianzanalyse durchgeführt. In dieser Berechnung konnte für den Faktor „Intervention“ kein signifikanter Haupteffekt festgestellt werden ($F_{1,78} = .90$, $p = .764$). Die Ergebnisse des STAI blieben somit unbeeinflusst von der Yohimbin-Gabe.

Die Untersuchung des Faktors „Zeit“ erwies sich hingegen als signifikant ($F_{1,78} = 18.089$, $p < .001$). So konnten höhere Punktwerte entsprechend eines gesteigerten Anspannungsniveaus über die Zeit beobachtet werden.

Auch die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($F_{1,78} = 1.286$, $p = .260$).

Der Effekt für den Faktor „Gruppe“ erwies sich als signifikant ($F_{1,78} = 87.972$, $p < .001$). So zeigte die depressive Gruppe höhere Punktwerte entsprechend vermehrter Anspannung und Ängstlichkeit als die gesunde Kontrollgruppe.

Dennoch konnte weder ein signifikanter Effekt für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,78} = .359$, $p = .551$) noch für die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,78} = 1.252$, $p = .267$) festgestellt werden. Auch die Analyse der Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($F_{1,78} = 2.170$, $p = .145$).

Die Mittelwerte werden die in Tabelle 8 aufgeführt.

Ergebnisse des STAI

<i>Testbedingung</i>	<i>Messzeitpunkte</i>		<i>HC</i>	<i>MDD</i>	<i>Total</i>
<u>Placebo</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	30,57	45,05	37,81
		SD	5,21	9,88	10,71
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	33,28	47,89	40,58
		SD	7,44	9,52	11,23
<u>Yohimbin</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	29,84	46,41	38,13
		SD	5,30	10,16	11,59
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	32,86	46,91	39,88
		SD	7,52	9,45	11,05

Tabelle 8: Absolute Punktwerte des STAI von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

3.3.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Dieser Testbogen beurteilt jeweils die Subskalen „Gute – Schlechte Stimmung“, „Ruhe – Unruhe“ sowie „Wach – Müde“.

Zunächst wurde die Kategorie „Gute – Schlechte Stimmung“ anhand der Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Zeit“ (Messzeitpunkte) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) untersucht.

Eine messwiederholte ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,77} = 128.624$, $p < .001$). So zeigten sich bei allen Studienteilnehmern niedrigere Punktwerte, entsprechend einer schlechteren Stimmung unter Yohimbin-Bedingungen.

Auch die Analyse des Faktors „Zeit“ erbrachte ein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = 119.522$, $p < .001$). Es konnte eine signifikante Abnahme der Punktwerte, vereinbar mit zunehmend schlechter Stimmung, über die Zeit beobachtet werden.

Ferner zeigte die Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = 137,090$, $p < .001$).

Zusätzlich konnte ein signifikanter Effekt für den Faktor „Gruppe“ in der Kategorie „Gute - Schlechte Stimmung“ erfasst werden ($F_{1,77} = 86.094$, $p < .001$). So erzielten gesunde Probanden deutlich höhere Punktwerte, vereinbar mit einer guten Stimmung, als depressive Patienten.

Auch eine Berechnung der Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = 26.413$, $p < .001$), der Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = 14.034$, $p < .001$) als auch der Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = 16.732$, $p < .001$) lieferte jeweils ein signifikantes Ergebnis.

Ergebnisse des MDBF: Gute- Schlechte Stimmung

Testbedingung	Messzeitpunkte		HC	MDD	Total
<u>Placebo</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	17,95	13,1	15,49
		SD	1,42	3,15	3,45
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	17,44	12,88	15,13
		SD	2,12	3,01	3,47
<u>Yohimbin</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	10,77	10,03	10,39
		SD	0,93	1,42	1,25
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	17,31	13,2	15,23
		SD	2,62	3,18	3,56

Tabelle 9: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Gute-Schlechte Stimmung“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

Auch die Auswertung der MDBF-Subskala „Ruhe-Unruhe“ mittels einer messwiederholten Varianzanalyse erbrachte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,77} = 65.561$, $p < .001$). Entsprechend höher lag der Wert bei Unruhe unter Yohimbin-Bedingungen. Auch in der Untersuchung des Faktors „Zeit“ zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = 27.085$, $p < .001$). So kam es zu einer Abnahme der Punktwerte über die Zeit, vereinbar mit steigender Unruhe. Ebenfalls zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{1,77} = 112.569$, $p < .001$), d.h. unter Yohimbin-Bedingungen konnte ein Zustand vermehrter Unruhe über den Untersuchungsverlauf festgestellt werden. Auch für den Faktor „Gruppe“ konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($F_{1,77} = 44.706$, $p < .001$) mit niedrigeren Punktwerten in der depressiven Gruppe. Dieses Ergebnis entsprach vermehrter Unruhe in der depressiven Gruppe. Auch eine Berechnung der Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = 7,387$, $p = .008$), der Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = 15.614$, $p < .001$) als auch der Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = 9.611$, $p = .003$) lieferte jeweils ein signifikantes Ergebnis.

Ergebnisse des MDBF: Ruhe – Unruhe

<i>Testbedingung</i>	<i>Messzeitpunkte</i>		<i>HC</i>	<i>MDD</i>	<i>Total</i>
<u>Placebo</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	17,56	13,98	15,75
		SD	2,16	3,51	3,42
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	16,33	12,40	14,34
		SD	2,84	3,60	3,79
<u>Yohimbin</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	10,97	10,53	10,75
		SD	1,53	1,68	1,61
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	16,59	12,70	14,62
		SD	2,53	3,69	3,71

Table 10: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Ruhe-Unruhe“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

Ferner wurde die MDBF-Subklasse „Wach-Müde“ untersucht.

Es konnte kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ nachgewiesen werden ($F_{1,77} = 3.312$, $p = .073$). Auch die Analyse des Faktors „Zeit“ brachte ein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = 15.415$, $p < .001$). Die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ erwies sich hingegen als nicht signifikant ($F_{1,77} = .019$, $p = .891$). Zudem konnte ein signifikanter Effekt für den Faktor „Gruppe“ beobachtet werden ($F_{1,77} = 53.960$, $p < .001$). So zeigten sich niedriger Punktwerte gleichbedeutend mit vermehrter Müdigkeit in der depressiven Probandengruppe. Darüber hinaus konnte weder ein signifikantes Ergebnis für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = .083$, $p = .774$), die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = .205$, $p = .652$) noch für die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = .113$, $p = .738$) nachgewiesen werden.

Ergebnisse des MDBF: Wachheit- Müdigkeit

Testbedingung	Messzeitpunkte		HC	MDD	Total
<u>Placebo</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	15,08	10,00	12,51
		SD	3,06	3,76	4,26
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	14,03	9,28	11,62
		SD	3,74	3,59	4,36
<u>Yohimbin</u>	Zeitpunkt 1	Mittelwert	15,69	10,55	13,09
		SD	3,29	4,25	4,58
	Zeitpunkt 2	Mittelwert	14,82	9,75	12,25
		SD	3,68	3,38	4,34

Table 11: Absolute Punktergebnisse der MDBF-Subklasse „Wach-Müde“ von gesunden Probanden (HC) und Patienten mit MDD an beiden Testtagen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

3.4 Ergebnisse des „Task Switching“-Paradigmas

3.4.1 Reaktionszeit

Die Performanz im „Task Switching“-Paradigma wurde unter anderem anhand der Reaktionszeit ausgewertet.

Hierfür erfolgte eine messwiederholte Varianzanalyse, welche wiederum die Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Trial-Bedingung“ („Switch“ vs. „None-Switch“) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) untersuchte.

Es konnte kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ festgestellt werden ($F_{1,77} = .08$, $p = .776$). Die Reaktionszeit blieb somit von der YOH-Gabe unbeeinflusst. Auch die Untersuchung der Interaktion „Trial-Bedingung“ x „Intervention“ zeigte keine signifikanten Ergebnisse ($F_{1,77} = .45$, $p = .507$). So führte die YOH-Applikation zu keinen signifikanten Veränderungen der Reaktionszeit im „Switch-Trial“ im Vergleich zum „None-Switch-Trial“.

Der Faktor „Trial-Bedingung“ erwies sich jedoch als deutlich signifikant ($F_{1,77} = 106.25$, $p < .001$). Wie auch aus den Abbildungen 13 und 14 ersichtlich wird, war die Reaktionszeit bei den „Switch-Trials“ im Vergleich zu „None-Switch-Trials“ bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden verlängert.

Die Analyse der „Switch-Kosten“ („Switch-Trials“ minus „None-Switch-Trials“) erbrachte ein signifikantes Ergebnis. Hier zeigten sich höhere „Switch-Kosten“ in der depressiven Probandengruppe ($t_{77} = 2.49$, $p = .015$).

Ein signifikanter Effekt ergab sich auch für den Faktor „Gruppe“ ($F_{1,77} = 10.40$, $p = .002$). So reagierten die gesunden Kontrollprobanden im Mittel schneller als die depressiven Patienten. Die Untersuchung der Interaktion der Faktoren „Gruppe“ x „Trial-Bedingung“ ergab ebenfalls signifikante Werte ($F_{1,77} = 6.19$, $p = .015$). Dies bedeutet, dass depressive Patienten demnach langsamer in „Switch-Trials“ waren als gesunde Kontrollprobanden.

Die Interaktion „Intervention“ x „Trial-Bedingung“ x „Gruppe“ erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = 1.60$, $p = .210$).

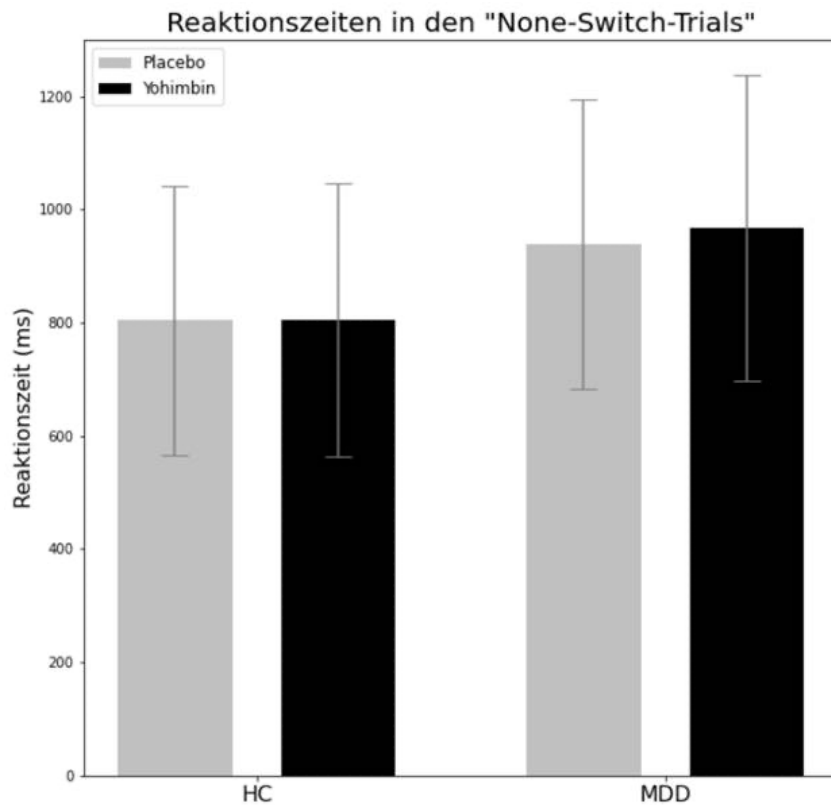


Abbildung 13: Reaktionszeit (in ms) in den „None-Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)

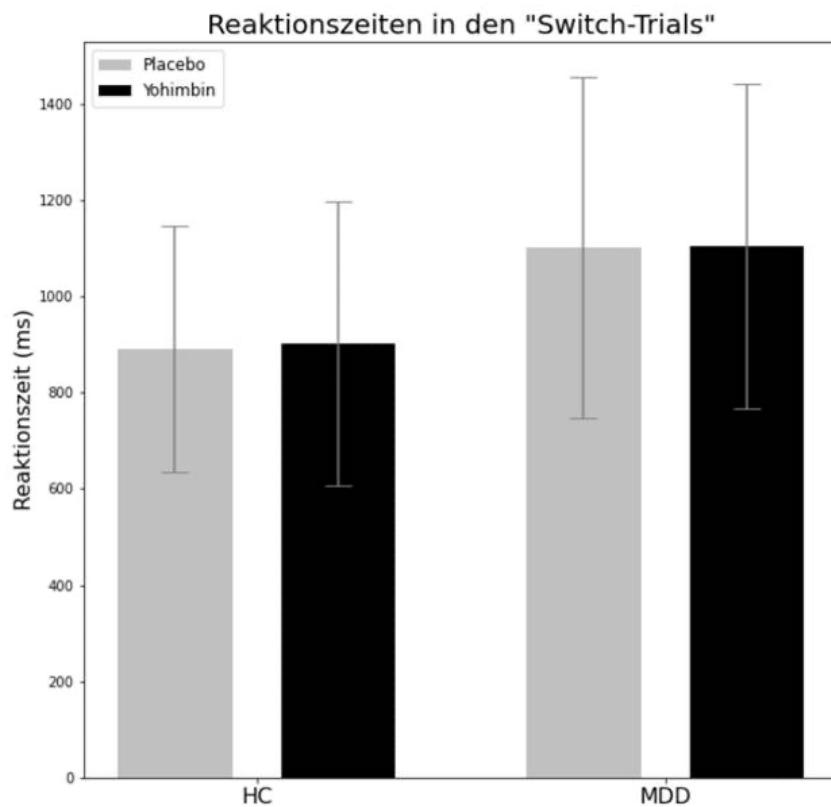


Abbildung 14: Reaktionszeit (in ms) in den „Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)

3.4.2 Antwortrichtigkeit

Als weiterer Parameter für die Überprüfung der Performanz im „Task-Switching“-Paradigma diente die Rate korrekter Antworten. Diese wurde mittels einer messwiederholten ANOVA anhand der Faktoren „Intervention“ (YOH vs. Placebo), „Trial-Bedingungen“ („Switch“ vs. „None-Switch“) und „Gruppe“ (MDD vs. HC) untersucht.

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,77} = .25$, $p = .619$). Es konnte somit keine Auswirkungen der YOH-Gabe auf die Antwortrichtigkeit festgestellt werden.

Auch erbrachte die Analyse der Interaktion „Intervention“ x „Trial-Bedingung“ kein signifikantes Ergebnis ($F_{1,77} = .57$, $p = .453$). So zeigten sich keine Unterschiede der Antwortrichtigkeit in „Switch“- und „None-Switch-Trials“ unter Yohimbin-Bedingungen.

Wie in Abbildungen 15 und 16 veranschaulicht, war jedoch der Faktor „Trial-Bedingung“ ($F_{1,77} = 18.75$, $p < .001$) mit mehr richtigen Antworten in der „None-Switch“-Bedingung als in der „Switch“-Bedingung signifikant.

Auch der Faktor „Gruppe“ erwies sich als nicht signifikant ($F_{1,77} = .29$, $p = .591$). Die depressive Probandengruppe erzielte eine vergleichbare Anzahl richtiger Antworten wie die gesunde Kontrollgruppe.

Es konnte kein signifikantes Ergebnis für die Interaktion „Gruppe“ x „Intervention“ ($F_{1,77} = .37$, $p = .543$), die Interaktion „Trial-Bedingung“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = .35$, $p = .556$) und für die Interaktion „Intervention“ x „Trial-Bedingung“ x „Gruppe“ ($F_{1,77} = .02$, $p = .900$) nachgewiesen werden.

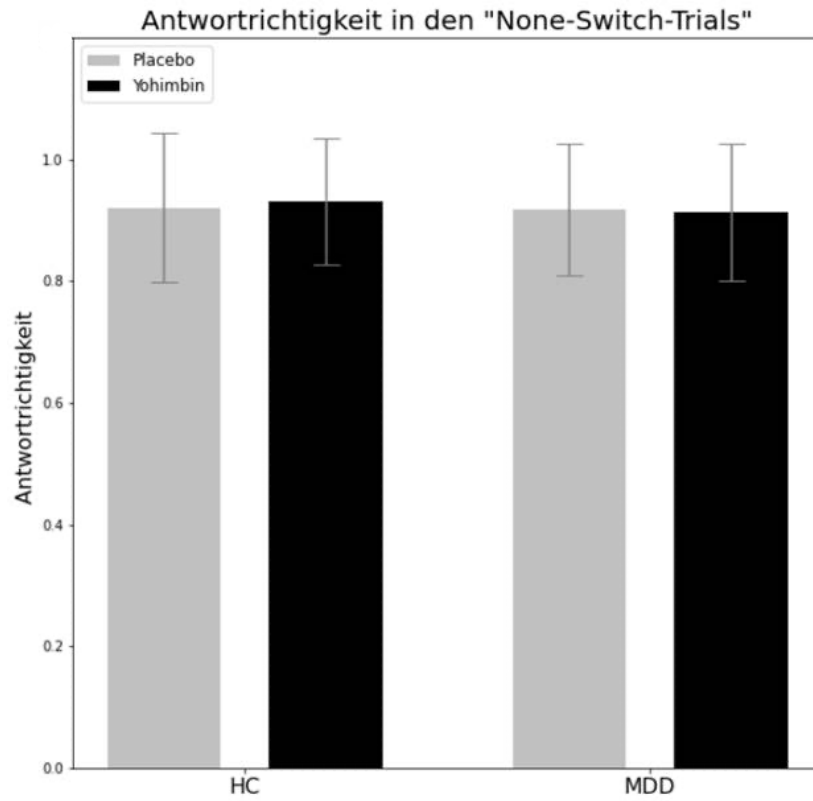


Abbildung 15: Antwortrichtigkeit des „None-Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)

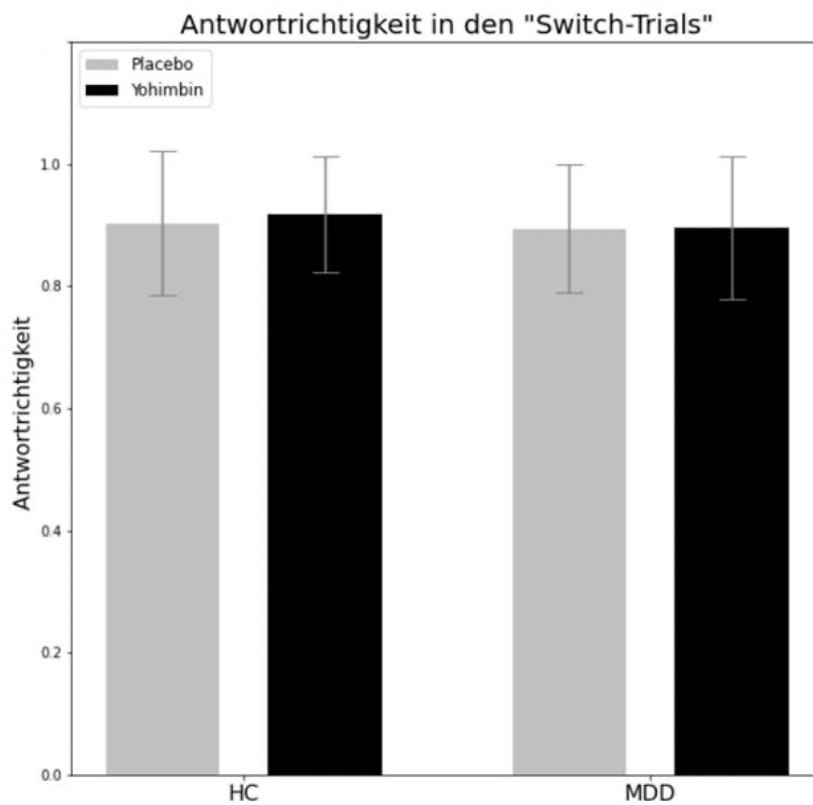


Abbildung 16: Antwortrichtigkeit des „Switch-Trials“ bei gesunden Kontrollprobanden (HC) und MDD Patienten unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen (Mittelwerte \pm 1SD)

4. Diskussion

Die vorgelegte Arbeit wurde mit dem Ziel verfasst, Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden aufzuzeigen. Zudem bestand die Intention des Forschungsprojekts darin, den Einfluss noradrenerger Stimulation auf die kognitive Flexibilität beider Gruppen mittels eines „Task Switching“-Paradigmas zu untersuchen.

Ausgang hierfür war die Hypothese eines verminderten zentralen NA-Spiegels bei depressiven Patienten, weshalb eine noradrenerge Stimulation das zentrale NA-Niveau mehr an das von Gesunden angleichen sollte. Es wurde vermutet, dass diese Stimulation somit einen positiven Effekt auf kognitive Flexibilität bei depressiven Patienten, im Sinne einer Angleichung an gesunde Kontrollprobanden, haben würde.

Hierfür durchliefen 40 gesunde Kontrollprobanden sowie 40 depressive Patienten sowohl unter Yohimbin- als auch unter Placebo-Bedingungen ein computerbasiertes „Task Switching“-Experiment. Die noradrenerge Stimulation wurde parallel anhand verschiedener physiologischer Parameter überprüft.

Es konnten signifikante Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität bei depressiven Probanden festgestellt werden. Dies entspricht den Vorbefunden in der dargestellten Literatur.

Trotz eines nachweislichen Effekts der Yohimbin-Gabe auf die physiologischen Parameter im Sinne eines systolischen und diastolischen Blutdruckanstiegs sowie einer Erhöhung der Alpha-Amylase konnte keine signifikant verbesserte Performanz im „Task Switching“ unter Yohimbin beobachtet werden. Dies gilt sowohl in Hinblick auf die Antwortrichtigkeit als auch für die Reaktionsgeschwindigkeit im Sinne von „Switch-Kosten“.

Nachfolgend werden die aufgeführten Ergebnisse entsprechend der Hypothesen im Kontext der aktuellen Forschungsliteratur eingeordnet. Anschließend werden die möglichen Limitationen und sich daraus entwickelnde Implikationen diskutiert.

4.1 Hypothese I

Patienten mit MDD weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Defizite im Bereich des „Task Switching“ auf.

Zur Untersuchung etwaiger Unterschiede in der kognitiven Flexibilität bei Patienten mit MDD und gesunden Probanden durchliefen alle Studienteilnehmer ein „Task Switching“-Experiment. Die Ergebnisse wurden anhand der jeweiligen Anzahl richtiger Antworten als auch anhand der jeweiligen Reaktionszeit ausgewertet. Eine verlängerte Reaktionszeit bei „Switch-Trials“ im Vergleich zu „None-Switch-Trials“ wird in diesem Zusammenhang als „Switch-Kosten“ bezeichnet und galt als Hauptbeurteilungskriterium der kognitiven Flexibilität.

Entsprechend unserer Hypothese konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und depressiven Patienten in der kognitiven Flexibilität depressiver Probanden im Bereich der „Task Switching“-Performanz festgestellt werden.

Zunächst konnte demonstriert werden, dass beide Gruppen eine geringere Anzahl richtiger Antworten sowie eine verlangsamte Reaktionszeit in den „Switch-Trials“ im Vergleich zu „None-Switch-Trials“ erzielten. Dies steht im Einklang mit dem normalen und erwarteten Antwortverhalten bei „Task Switching“-Experimenten und verdeutlicht, dass das verwendete Paradigma regelrecht abgelaufen ist (Rogers and Monsell, 1995).

Im direkten Vergleich beider Gruppen konnten zudem in der depressiven Gruppe deutlich höhere „Switch-Kosten“ in Bezug auf die Reaktionszeit nachgewiesen werden. In Hinblick auf die Antwortrichtigkeit zeigte sich jedoch, dass die depressive Gruppe keine schlechteren Ergebnisse als die gesunde Vergleichsgruppe erzielte.

Es stellt sich die Frage, wie sich diese Befunde im Kontext aktueller Forschungsergebnisse einordnen lassen.

Zahlreiche Studien beschreiben kognitive Einschränkungen bei depressiven Probanden (Bora et al., 2013, Snyder, 2013, Rock et al., 2014, Roca et al., 2015). Für den Bereich der kognitiven Flexibilität ist die Studienlage nicht ganz so eindeutig. Obwohl zum Teil eine verminderte kognitive Flexibilität bei MDD beobachtet wird (Miyake et al., 2000, Ansari et al., 2008, Snyder, 2013, Roca et al., 2015), konnte dies in anderen Arbeiten nicht belegt werden (Meiran et al., 2011, Whitmer and Gotlib, 2012, Owens and Derakshan, 2013, Chen et al., 2016).

Wie kommt es zu diesen ungleichen Ergebnissen?

Betrachtet man die Studien, die keine Defizite nachweisen konnten, fällt ein deutlicher Unterschied dieser Arbeiten im Vergleich zu dem vorliegenden Studiendesign auf: Die dort

eingeschlossenen Patienten erfüllten nicht die Kriterien für eine Major Depression, sondern wiesen lediglich eine leichte Symptomatik bzw. Dysphorie auf oder erhielten bereits eine antidepressive medikamentöse Therapie (Whitmer and Gotlib, 2012, Owens and Derakshan, 2013). Einzig die Probanden der Studie von Chen et al. erfüllten die Kriterien einer MDD. Allerdings handelte es sich hierbei um eine sehr kleine Stichprobe, wodurch die Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist (Chen et al., 2016, Deuter et al., 2020).

Auch Literatur, die Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität nachweist, unterscheidet sich von der vorgelegten Arbeit. Wie bereits in der Veröffentlichung von Deuter et al. (2020) erörtert, bedienen sich die dort durchgeführten „Task Switching“-Paradigmen einem affektiven Stimulus, d.h. einem Stimulus mit emotionaler Reaktion (Deuter et al., 2020, Miyake et al., 2000, Ansari et al., 2008, Snyder, 2013, Roca et al., 2015). So untersuchen diese demnach hauptsächlich kognitive Flexibilität in Hinblick auf das flexible Einstellen sowie Loslösen von emotional relevanten Informationen und nicht kognitive Flexibilität mittels eines neutralen Stimulus.

In diesem Sinne konnte bislang nur ein Effekt für affektive Stimuli nachgewiesen werden, wohingegen bei neutralen Stimuli bislang kein Unterschied in „Task Switching“-Fertigkeiten zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten festgestellt werden konnte (Lo and Allen, 2011). Dies mag daran liegen, dass affektive Stimuli eine erhöhte funktionelle Aktivität des ACC und der Amygdala bewirken und somit einen positiven Effekt auf die kognitive Performanz ausüben (Kanske and Kotz, 2011).

Passend hierzu konnte gezeigt werden, dass sich eine gute Stimmungslage positiv auf „Task Switching“-Fertigkeiten auswirkt, wohingegen eine negative Stimmung Defizite verstärkt (Subramaniam et al., 2009, Hsieh and Lin, 2019). Dies steht im Einklang mit den vorgelegten Studienergebnissen, da gesunde Probanden im Vergleich zu der depressiven Vergleichsgruppe sowohl höhere Werte im MDBF, gleichbedeutend mit einer guten Stimmungslage, erzielten als auch eine gesteigerte Reaktionszeit im „Task-Switching“ zeigten.

Aus den genannten Gründen sind diese Studien nur teilweise mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Denn in dem vorliegenden Studiendesign mussten bei allen depressiven Probanden die Kriterien für eine mittelschwere oder schwere Depression erfüllt sein sowie keine antidepressive Medikation zum Zeitpunkt der Testung bestehen.

Ferner wurde die kognitive Flexibilität mittels eines neutralen Stimulus untersucht.

Diese Arbeit demonstriert somit als erste signifikante kognitive Defizite im Bereich des „Task Switching“ mit einem neutralen Stimulus bei MDD.

Eine genauere Betrachtung der Studienpopulation verstärkt zusätzlich die Aussagekraft dieses Ergebnisses.

So weist diese Forschungsarbeit mit 40 Patienten mit MDD sowie 40 gesunden Kontrollprobanden ein deutlich größeres Probandenkollektiv als die vergleichsweise kleineren Stichproben bei Chen und Owens auf.

Es ist zu diskutieren, ob die Merkmale der Studienpopulation Einfluss auf die Ergebnisse haben. Unsere Probanden der depressiven und der gesunden Kontrollgruppe wurden nach Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Zyklusphase und Verhütungsmethode parallelisiert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und sie gelten somit als vergleichbar.

Es sollte drauf hingewiesen werden, dass in beiden Gruppen der Anteil der Studienteilnehmer mit Abitur in Vergleich zu Personen mit Hauptschulabschluss und Mittlerer Reife überwog. Dies ist insofern relevant, da kognitive Einschränkungen durch ein höheres Bildungsniveau und ein damit einhergehendes höheres Funktionsniveau verschleiert werden können. Somit könnten kognitive Defizite bei einem größeren Anteil an Probanden mit niedrigerer Schulbildung eventuell noch deutlicher hervortreten (Best et al., 2011, Benedek et al., 2014, Scult et al., 2017).

Zudem meldeten sich mehr weibliche Probanden für die Studienteilnahme, wodurch sich ein leicht höherer Anteil an Frauen in unserer Studie ergab. Dies kann zum einen darin begründet liegen, dass Männer eine oft negativere Einstellung gegenüber Psychotherapie hegen und seltener Hilfe für psychische Leiden in Anspruch nehmen (Petrowski et al. 2014). Zum anderen ist seit langem bekannt, dass das weibliche Geschlecht häufiger von depressiven Erkrankungen betroffen ist (Bromet et al., 2011). Insofern ist die dargebotene Stichprobe durchaus repräsentativ.

Zuletzt ist anzumerken, dass die Beschränkung auf eine relativ junge Studienkohorte mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren und nicht älter als 59 Jahre die Aussagekraft dieser Studie für ältere Patienten einschränkt.

4.2 Hypothese II

Noradrenerge Stimulation mittels Yohimbin verbessert die „Task Switching“-Fertigkeiten bei Patienten mit MDD dahingehend, dass sich die Leistung an die von Gesunden angleicht.

Zur Untersuchung, inwieweit sich noradrenerge Stimulation, vermittelt durch Gabe des α_2 -Antagonisten Yohimbin, auf die kognitive Flexibilität von depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auswirkt, durchliefen alle Probanden ein computergestütztes „Task Switching“-Paradigma. Entsprechend der Hypothese wurde ein positiver Effekt der noradrenergen Stimulation auf die kognitive Flexibilität bei depressiven Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden erwartet (Lapiz and Morilak, 2006, Bondi et al., 2010, Cain et al., 2011). Diese Hypothese ließ sich jedoch in dem Experiment nicht bestätigen.

Anhand der Reaktionszeit, den damit verbunden „Switch-Kosten“ und anhand der Antwortrichtigkeit konnten die Ergebnisse aus dem „Task Switching“-Paradigma ausgewertet werden.

Unter der Einmalgabe von Yohimbin konnte weder eine Zunahme der Antwortrichtigkeit noch eine gesteigerte Reaktionszeit bei depressiven Probanden nachgewiesen werden.

Es stellt sich die Frage, wie sich diese Ergebnisse einordnen lassen.

Unsere Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit vorausgegangenen Befunden, welche positive Effekte der noradrenergen Stimulation auf Teilbereiche der Exekutivfunktionen aufzeigen konnten. So konnte bei Wingefeld und O’Carroll eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung bei depressiven Probanden beobachtet werden (O’Carroll et al., 1999, Wingefeld et al., 2013). Gleichwohl muss bedacht werden, dass sich diese nicht auf „Task Switching“-Fertigkeiten beziehen und somit nicht direkt auf diesen Forschungsansatz übertragbar sind. Allerdings konnte sowohl Huguet als auch Kofman beim „Stroop“-Test einen positiven Effekt auf die kognitive Flexibilität unter akutem Stress nachweisen (Huguet et al., 2004, Kofman et al., 2006). Auffallend sind jedoch deutliche Diskrepanzen im Vergleich zu unserer Studie. So wurden dort ausschließlich gesunde Kontrollprobanden untersucht und es gab keine depressive Vergleichsgruppe.

Einen weiteren wichtigen Erklärungsansatz bieten die Ergebnisse von Beste et al. (2016). Sie legen nahe, dass das LC-NA-System besonders dann an „Task Switching“ beteiligt zu sein scheint, wenn

für die untersuchten Aufgaben ein vermehrter Abruf von Gedächtnisinhalten aus dem Arbeitsgedächtnis notwendig wird. Für ein ähnliches Paradigma, welches verhältnismäßig wenig Arbeitsgedächtnis bedarf, konnte kein positiver Effekt bei „Task Switching“ nachgewiesen werden (Beste et al., 2016). Dies würde somit auch auf das vorliegende Studiendesign zutreffen und könnte eine Begründung für die fehlende positive Wirkung der noradrenergen Stimulation liefern.

Insgesamt handelt es sich jedoch um eine deutlich begrenzte Studienlage. So sind mir bislang keine Untersuchungen bekannt, welche die Auswirkungen noradrenerger Stimulation auf „Task Switching“ bei depressiven Probanden erforschen.

Zunächst muss geklärt werden, ob eine ausreichende noradrenerge Stimulation erzielt werden konnte. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei Gesunden ein hohes Level an zentralem NA mit tonischem Aktivitätsmuster, mit einer abnehmenden kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden ist. Eine α_2 -AR vermittelte phasische Entladung mit moderaten zentralen NA-Spiegeln wirkt hingegen begünstigend auf Aufmerksamkeit und kognitive Performanz (Aston-Jones et al., 2000, Arnsten, 2000, Chamberlain et al., 2006, Ramos and Arnsten, 2007).

Im Rahmen des dysregulierten LC-NA-Systems bei Patienten mit MDD konnte ein erniedrigter zentraler NA-Spiegel festgestellt werden. Somit könnte ein durch Stimulation herbeigeführtes moderate Level bessere Bedingungen für „Task Switching“ bieten.

Aber führt die gewählte Dosierung überhaupt zu einer ausreichenden noradrenergen Stimulation? Zur Manipulation des Noradrenalins wurden 10 mg des α_2 -Rezeptorantagonisten Yohimbin in Tablettenform per os verabreicht. Die Mehrheit früherer Forschungsarbeiten konnte erst ab einer Dosierung von 20-30 mg Yohimbin einen nachweislichen Effekt aufzeigen (Goldberg et al., 1983, Cameron et al., 2000). Aktuellere Literatur beschreibt allerdings bereits bei einer niedrigen Dosierung von nur 5 mg eine noradrenerge Wirkung (Wingenfeld et al., 2013).

In der vorgelegten Arbeit erfolgte die Überprüfung der Stimulation stets anhand der Auswirkungen von Yohimbin auf die physiologischen Parameter Blutdruck und Herzrate sowie auf die sAA.

Wie unter 3.2.1 beschrieben, konnte unter der verwendeten 10 mg Dosis ein signifikanter systolischer als auch diastolischer Blutdruckanstieg beobachtet werden. Somit kann von einer Yohimbin-induzierten Stimulation von α_2 -Rezeptor ausgegangen werden.

Der fehlende Effekt von Yohimbin auf die Herzrate ist konform mit früheren Forschungsergebnissen und spricht somit nicht gegen eine ausreichende noradrenerge Stimulation (Grasing et al., 1996, Sturgill et al., 1997).

Die Stimulation-unabhängig gesteigerte Herzrate bei depressiven Probanden im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ist passend zu vorausgehenden Befunden, die einen erhöhten Ruhepuls bei depressiven Personen nachweisen konnten (Koenig et al., 2016, Kemp et al., 2014).

Hervorzuheben ist, dass es sich bei den physiologischen Parametern nur um eine indirekte Überprüfung zentraler NA-Spiegel handelt. Es kann hiermit nicht mit abschließender Gewissheit geklärt werden, ob ein moderates, zentrales NA-Level erreicht wurde.

Zwar stellt auch der sAA-Spiegel nur ein indirektes Messinstrument für das zentrale sympathische Nervensystem dar und ist keine invasive und direkte Messung von NA, dennoch dient der sAA-Spiegel als wichtiger Indikator für die noradrenerge Stimulation (Nater and Rohleder, 2009). Interessant scheint in diesem Zusammenhang zu sein, dass die sAA-Konzentration vom peripheren NA-Plasmalevel unbeeinflusst bleibt. Es besteht vielmehr eine direkte Korrelation zwischen sAA-Werten und der zentral ausgeschütteten NA-Menge (Ditzen et al., 2014, Ehlert et al., 2006). Zudem erfolgt die sAA-Ausschüttung in Stresssituationen weitestgehend unabhängig von Alter und Geschlecht (Sahu et al., 2014).

In der vorliegenden Studie kann von signifikant höheren sAA-Spiegeln unter Yohimbin-Bedingungen berichtet werden, weshalb von einer zentralen noradrenergen Stimulation ausgegangen werden kann.

Es muss festgehalten werden, dass alle o.g. Parameter jedoch letztendlich keinen Aufschluss über das genaue Ausmaß der zentralen noradrenergen Stimulation geben können. Es könnte sein, dass kein moderates zentrales NA-Niveau erreicht wurde und deshalb keine nachweislichen Effekte auf die kognitive Flexibilität bei depressiven Probanden erzielt wurden.

Es wirft die Frage auf, wie dies in zukünftigen Arbeiten besser untersucht werden kann.

Möglichkeiten bieten bildgebende Verfahren wie das fMRT sowie das MEG, die Aufschluss über die zeitliche Aktivität verschiedener Hirnareale liefern. So könnte eine Kopplung des Studiendesign an solche diagnostischen Verfahren eine weitere Chance bieten PFC und LC Aktivierungsmuster zu überprüfen und neuroanatomischen Korrelate kognitiver Flexibilität genauer zu untersuchen. Ersten Studien, welche dieser Bildgebungsverfahren in diesem Zusammenhang anwenden, gelang bereits die Differenzierung zwischen tonischen und phasischen Entladungsmustern während der Bearbeitung eines „Task Switching“-Paradigmas (Minzenberg et al., 2008).

Des Weiteren bietet der verwendete α_2 -AR-Antagonist Yohimbin einen zusätzlichen Erklärungsansatz für die fehlende Bestätigung der Hypothese. Denn das Pharmakon gewährleistet keine selektive Stimulation der autoregulatorischen präsynaptischen α_2 -AR, sondern führt

vermutlich auch zu einer Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren, deren Funktion bislang nicht vollkommen erforscht ist (Kovács and Hernádi, 2003, Winter and Rabin, 1992). Zudem konnte die genaue Wirkung des Pharmakons auf zentrale α_2 -AR Subtypen sowie auf deren unterschiedliche molekulare Mechanismen bis heute nicht abschließend geklärt werden (Crassous et al., 2007, Gyires et al., 2009). Die drei bekannten Subtypen weisen unterschiedliche Lokalisationen im gesamten ZNS auf, wobei der bei weitem häufigste Subtyp α_{2a} -AR im Locus coeruleus verortet werden kann und somit an der Hauptschaltstelle des LC-NA-Systems sitzt (Scheinin et al., 1994, MacDonald and Scheinin, 1995). Der hingegen vornehmlich im PFC lokalisierte α_{2c} -AR scheint sowohl für Wachheit (Puoliväli et al., 2002) als auch für Monoamin-Signalkaskaden eine wichtige Rolle zu spielen (MacDonald and Scheinin, 1995, Rosin et al., 1996). Ihm kommt also auch in Bezug auf diese Studie eine wichtige eigenständige Funktion zu. Die unterschiedliche Lokalisation der Subtypen könnte bedeuten, dass diese jeweils verschiedene neuronale Prozesse moderieren. Bisher konnte aber trotz vieler Bemühungen kein selektiver Ligand für die α_2 -AR Subtypen gefunden werden, weshalb eine selektive Funktionsprüfung bislang nicht möglich ist (Civantos Calzada and Aleixandre de Artiñano, 2001, Gyires et al., 2009). Es bleibt folglich ungeklärt, inwieweit die Subtypen kognitive Flexibilität unterschiedlich beeinflussen. Das fMRT sowie das MEG könnten helfen anhand der Verteilung der α_2 -AR (Subtypen) deren Beteiligung an „Task Switching“-Aufgaben besser zu verstehen.

Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Yohimbin möglicherweise auch mit anderen Neurotransmittersystemen interagiert. Vorausgegangene Forschungsergebnisse weisen auf eine Freisetzung von Dopamin (DA) sowie eine Modellierung des Serotoninsystems nach Administration von Yohimbin hin (Papeschi and Theiss, 1975, Brannan et al., 1991).

Diesbezüglich muss neben den methodenkritischen Aspekten auch die Beteiligung anderer Transmittersysteme beim „Task Switching“ in Betracht gezogen werden.

So scheint das serotonerge System für „Task Switching“-Aufgaben relevant zu sein, indem es perseveratives Antwortverhalten inhibiert (Matias et al., 2017).

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass das dopaminerge System in der kognitiven Verarbeitung von Aufgabenstellungen involviert zu sein scheint (Braver and Cohen, 2000). Es kann sogar diskutiert werden, dass der Zugang zu relevanten Informationen und Gedächtnisinhalten im PFC durch das dopaminerge System reguliert wird (Braver, 2012). Dennoch kann das dopaminerge System nicht isoliert vom noradrenergen System betrachtet werden, da diese gleiche Signalwege im PFC ansteuern.

Es bedarf somit weiterer Folgestudien, die das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Neurotransmitter-Systeme für kognitive Flexibilität entschlüsseln.

Darüber hinaus könnten neben weiteren Transmittersystemen auch andere adrenerge Rezeptoren für die kognitive Flexibilität relevant sein. Es gibt Hinweise, die für eine modulierende Wirkung der Betarezeptoren sprechen. Dementsprechend konnte die Performanz im „Task Switching“ durch die Gabe des Betablockers Propranolol verbessert werden (Beverdorf et al., 1999, Alexander et al., 2007). Solche Studien erfolgten stets an gesunden Probanden und haben mitunter nur eine limitierte Aussagekraft für eine depressive Kohorte. Aufgrund in der Literatur beschriebener Veränderungen der Betarezeptoren bei Patienten mit MDD (Burch and Goldschmidt, 1983, Pandey et al., 1995, Zill et al., 2003) erlauben die zuvor genannten Ergebnisse keine Rückschlüsse auf depressive Patienten.

Ferner ist bei der Administration von Propranolol keine Interaktion mit der HHNA auszuschließen (Alexander et al., 2007). Somit ist nicht sicher, inwiefern die beschriebenen Effekte auf die Blockade der Betarezeptoren zurückzuführen sind.

Weitere Befunde sprechen für eine Dysregulation der HHNA bei Patienten mit MDD (Otte et al., 2003, Handwerger, 2009). Eine solche Fehlfunktion der HHNA wird ebenfalls mit kognitiven Defiziten einschließlich der kognitiven Flexibilität in Verbindung gebracht (Hinkelmann et al., 2009, Otte et al., 2015, Dierolf et al., 2016, Goldfarb et al., 2017). In einem „Task Switching“-Experiment konnte gezeigt werden, dass die Reaktionszeit und somit die „Switch-Kosten“ auch vom Kortisollevel abhängig sind. Ein niedriges basales Kortisol korrelierte in dieser Studie mit geringen „Switch-Kosten“ und vice versa ein hohes Kortisollevel mit dementsprechend erhöhten „Switch-Kosten“ (Dierolf et al., 2016). Interessanterweise führt eine Normalisierung der HHNA durch antidepressive Therapie zu einer Verbesserung kognitiver Leistungsfähigkeit (Zobel et al., 2004).

Die Beteiligung der HHNA an kognitiven Prozessen sowie deren Dysregulation in MDD könnte auch für die Ausführung von „Task Switching“ von Bedeutung sein.

Da eine gegenseitige Wechselwirkung zwischen der HHNA und dem LC-NA-System besteht, ist eine isolierte Betrachtung des Neurotransmitters NA möglicherweise nicht zielführend. Vermutlich bedarf es einem Zusammenspiel beider System, um einen nachweislichen Effekt auf kognitive Flexibilität zu beobachten (Deuter et al., 2020). Eine systematische Manipulation beider Systeme in einem „Task Switching“-Experiment könnte daher vielversprechend sein.

Für andere bestimmte Teilbereiche der Exekutivfunktionen wurde bereits gezeigt, dass die Wechselwirkung beider Stresssysteme eine bedeutende Rolle spielen (van Stegeren et al., 2010, Margittai et al., 2018). Es liegen jedoch nach meinem Kenntnisstand keine Arbeiten vor, die dieser Frage für „Task Switching“-Fertigkeiten nachgehen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass trotz früher Befunde, die eine wichtige Rolle des LC-NA-Systems für kognitive Flexibilität suggerieren, der Einfluss noradrenerger Stimulation hierfür nicht abschließend geklärt werden kann.

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Hypothese der kognitiven Defizite im Bereich des „Task Switching“ bei Patienten mit MDD bestätigt werden konnte. Die MDD Gruppe zeigte signifikant schlechtere Ergebnisse im Sinne von längeren Reaktionszeiten als die gesunde Vergleichsgruppe.

Die dargelegten Befunde geben jedoch keinen Anhalt für einen positiven Effekt der noradrenergen Stimulation auf die kognitive Flexibilität depressiver Probanden.

Somit scheint die Bearbeitung der „Task Switching“-Aufgaben in unserem Setting nicht durch die noradrenerge Stimulation beeinflusst zu werden und die Rolle des LC-NA-Systems bleibt in diesem Zusammenhang weiterhin unklar.

Es bedarf daher weiterer Studien, um den Zusammenhang zwischen dem NA-System und der kognitiven Flexibilität vollständig aufzuklären, da bislang nur eine sehr begrenzte Anzahl an Studien zu diesem Thema existiert.

Bei zukünftigen Arbeiten sind in Bezug auf Studienaufbau und –design Änderungen möglich.

Aufgrund früherer Forschungsergebnisse ist davon auszugehen, dass das richtige Maß an NA-Stimulation von großer Bedeutung für die kognitive Flexibilität ist. Demzufolge scheinen moderate Mengen an zentralem NA kognitive Flexibilität zu begünstigen. Eine Variation der Yohimbin-Dosierung könnte deshalb Aufschluss geben, wann das richtige Maß an noradrenerger Stimulation für optimale Bedingungen in „Task Switching“-Aufgaben erreicht ist.

Möglich wäre auch eine Erweiterung des pharmakologischen Designs um bildgebende Verfahren in Form von fMRT oder MEG. Dadurch würde es möglich werden, zentrale noradrenerge Aktivitätsmuster zu überprüfen und die exakte Verteilung beteiligter α_2 -AR in Zusammenhang mit kognitiver Flexibilität genauer zu erfassen.

Interessant wäre auch die Entwicklung selektiver α_2 -AR Subtyp-Liganden, um gezielt deren zugrundeliegende molekulare Mechanismen, zur weiteren Erforschung des Zusammenhangs zwischen dem LC-NA-System und kognitiver Flexibilität, zu nutzen.

Ferner muss geklärt werden, welche Rolle andere Neurotransmittersysteme spielen. Eine isolierte Betrachtung des LC-NA-Systems ist vermutlich nicht ausreichend, um das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Komponenten der kognitiven Flexibilität vollständig zu verstehen. So könnten die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen kognitiver Flexibilität besser begriffen und ein tieferes Verständnis der Ätiologie und Pathologie der Depression geschaffen werden.

Literaturverzeichnis

- AHOLA, K., VIRTANEN, M., HONKONEN, T., ISOMETSÄ, E., AROMAA, A. & LÖNNQVIST, J. (2011). Common mental disorders and subsequent work disability: A population-based health 2000 Study. *J Affect Disord*, 134, pp.365-72.
- ALBUS, M., ZAHN, T. P. & BREIER, A. (1992a). Anxiogenic properties of yohimbine. I. Behavioral, physiological and biochemical measures. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241, pp.337-44.
- ALBUS, M., ZAHN, T. P. & BREIER, A. (1992b). Anxiogenic properties of yohimbine. II. Influence of experimental set and setting. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241, pp.345-51.
- ALEXANDER, J. K., HILLIER, A., SMITH, R. M., TIVARUS, M. E. & BEVERSDORF, D. Q. (2007). Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *J Cogn Neurosci*, 19, pp.468-78.
- ALEXOPOULOS, G. S., KIOSSES, D. N., HEO, M., MURPHY, C. F., SHANMUGHAM, B. & GUNNING-DIXON, F. (2005). Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 58, pp.204-10.
- ALMEIDA, O. P., HANKEY, G. J., YEAP, B. B., GOLLEDGE, J., NORMAN, P. E. & FLICKER, L. (2015). Depression, frailty, and all-cause mortality: A cohort study of men older than 75 years. *J Am Med Dir Assoc*, 16, pp.296-300.
- ALTMANN, E. M. & GRAY, W. D. (2008). An integrated model of cognitive control in task switching. *Psychol Rev*, 115, pp.602-39.
- ALVAREZ, J. A. & EMORY, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 16, pp.17-42.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. *Arlington, VA, American Psychiatric Association*, pp.155-168.
- ANSARI, T. L., DERAKSHAN, N. & RICHARDS, A. (2008). Effects of anxiety on task switching: Evidence from the mixed antisaccade task. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 8, pp.229-38.
- ARMBRUSTER, D. J., UELTZHÖFFER, K., BASTEN, U. & FIEBACH, C. J. (2012). Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. *J Cogn Neurosci*, 24, pp.2385-99.
- ARNSTEN, A. F. (2000). Through the looking glass: Differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast*, 7, pp.133-46.
- ARNSTEN, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*, 10, pp.410-22.
- ARNSTEN, A. F. & DUDLEY, A. G. (2005). Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 1, p.2.
- ARNSTEN, A. F. & GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1984). Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res*, 306, pp.9-18.
- ARNSTEN, A. F. & PLISZKA, S. R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*, 99, pp.211-6.

- ARNSTEN, A. F., RASKIND, M. A., TAYLOR, F. B. & CONNOR, D. F. (2015). The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Stress*, 1, pp.89-99.
- ASBERG, M., MONTGOMERY, S. A., PERRIS, C., SCHALLING, D. & SEDVALL, G. (1978). A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, pp.5-27.
- ASTLE, D. E., JACKSON, G. M. & SWAINSON, R. (2008). Fractionating the cognitive control required to bring about a change in task: A dense-sensor event-related potential study. *J Cogn Neurosci*, 20, pp.255-67.
- ASTON-JONES, G. (2005). Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep Med*, 6 Suppl 1, pp.3-7.
- ASTON-JONES, G. & COHEN, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*, 28, pp.403-50.
- ASTON-JONES, G., RAJKOWSKI, J. & COHEN, J. (2000). Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res*, 126, pp.165-82.
- ASTON-JONES, G., RAJKOWSKI, J. & COHEN, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry*, 46, pp.1309-20.
- ATZORI, M., CUEVAS-OLGUIN, R., ESQUIVEL-RENDON, E., GARCIA-OSCO, F., SALGADO-DELGADO, R. C., SADERI, N., MIRANDA-MORALES, M., TREVIÑO, M., PINEDA, J. C. & SALGADO, H. (2016). Locus coeruleus norepinephrine release: A central regulator of CNS spatio-temporal activation? *Front Synaptic Neurosci*, 8, p.25.
- BARCELÓ, F., PERIÁÑEZ, J. A. & NYHUS, E. (2007). An information theoretical approach to task-switching: Evidence from cognitive brain potentials in humans. *Front Hum Neurosci*, 1, p.13.
- BARNES, R. F., VEITH, R. C., BORSON, S., VERHEY, J., RASKIND, M. A. & HALTER, J. B. (1983). High levels of plasma catecholamines in dexamethasone-resistant depressed patients. *Am J Psychiatry*, 140, pp.1623-5.
- BECHARA, A. & VAN DER LINDEN, M. (2005). Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol*, 18, pp.734-9.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, pp.561-71.
- BENEDEK, M., JAUK, E., SOMMER, M., ARENDASY, M. & NEUBAUER, A. C. (2014). Intelligence, creativity, and cognitive control: The common and differential involvement of executive functions in intelligence and creativity. *Intelligence*, 46, pp.73-83.
- BERGER M., VAN CALKER D. (2004). Affektive Störungen. In: *Berger M, editor. Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. München: Urban und Fischer.*
- BERRIDGE, C. W. & WATERHOUSE, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*, 42, pp.33-84.
- BEST, J. R., MILLER, P. H. & NAGLIERI, J. A. (2011). Relations between executive function and academic achievement from ages 5 to 17 in a large, representative national sample. *Learn Individ Differ*, 21, pp.327-336.
- BESTE, C., STEENBERGEN, L., SELLARO, R., GRIGORIADOU, S., ZHANG, R., CHMIELEWSKI, W., STOCK, A. K. & COLZATO, L. (2016). Effects of concomitant stimulation of the GABAergic and norepinephrine system on inhibitory control - A study using transcutaneous vagus nerve stimulation. *Brain Stimul*, 9, pp.811-818.
- BEVERSDORF, D. Q., HUGHES, J. D., STEINBERG, B. A., LEWIS, L. D. & HEILMAN, K. M. (1999). Noradrenergic modulation of cognitive flexibility in problem solving. *Neuroreport*, 10, pp.2763-7.

- BUCHSBAUM, B. R., GREER, S., CHANG, W. L. & BERMAN, K. F. (2005). Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. *Hum Brain Mapp*, 25, pp.35-45.
- BUSCH MA, MASKE UE, RYL L, SCHLACK R, HAPKE U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, pp.733-739.
- BUTTERS, M. A., WHYTE, E. M., NEBES, R. D., BEGLEY, A. E., DEW, M. A., MULSANT, B. H., ZMUDA, M. D., BHALLA, R., MELTZER, C. C., POLLOCK, B. G., REYNOLDS, C. F. & BECKER, J. T. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61, pp.587-95.
- BONDI, C. O., JETT, J. D. & MORILAK, D. A. (2010). Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34, pp.913-23.
- BÖNISCH, H. & BRÜSS, M. (2006). The norepinephrine transporter in physiology and disease. *Handb Exp Pharmacol*, pp. 485-524.
- BORA, E., FORNITO, A., PANTELIS, C. & YÜCEL, M. (2012). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*, 138, pp.9-18.
- BORA, E., HARRISON, B. J., YÜCEL, M. & PANTELIS, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*, 43, pp.2017-26.
- BRÄHLER, E., SCHUMACHER, J. & STRAUSS B. (2002). Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie. Diagnostik für Klinik und Praxis. *Bd.1. 2. Aufl. Hogrefe: Göttingen*, p.249.
- BRANNAN, T., MARTINEZ-TICA, J. & YAHR, M. D. (1991). Effect of yohimbine on brain monoamines: An in vivo study. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 3, pp.81-7.
- BRAVER, T. S. (2012) The variable nature of cognitive control: A dual mechanisms framework. *Trends Cogn Sci*, 16, pp.106-13.
- BRAVER, T.S., COHEN, J.D. (2000). On the control of control: The role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII: Cambridge, MA: MIT Press*, pp.713–737.
- BROMET, E., ANDRADE, L. H., HWANG, I., SAMPSON, N. A., ALONSO, J., DE GIROLAMO, G., DE GRAAF, R., DEMYTTENAERE, K., HU, C., IWATA, N., KARAM, A. N., KAUR, J., KOSTYUCHENKO, S., LÉPINE, J. P., LEVINSON, D., MATSCHINGER, H., MORA, M. E., BROWNE, M. O., POSADA-VILLA, J., VIANA, M. C., WILLIAMS, D. R. & KESSLER, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 9, p.90.
- BURCH, E. A. & GOLDSCHMIDT, T. J. (1983). Depression in the elderly: A beta-adrenergic receptor dysfunction? *Int J Psychiatry Med*, 13, pp. 207-13.
- BYLUND, D. B., D. C. EIKENBERG, J. P. HIEBLE, S. Z. LANGER, R. J. LEFKOWITZ, K. P. MINNEMAN, P. B. MOLINOFF, R. R. RUFFOLO & U. TRENDELENBURG (1994). International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*, 46, pp.121-36.
- CAIN, R. E., WASSERMAN, M. C., WATERHOUSE, B. D. & MCGAUGHY, J. A. (2011). Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci*, 1, pp.552-9.

- CAMERON, O. G., ZUBIETA, J. K., GRUNHAUS, L. & MINOSHIMA, S. (2000). Effects of yohimbine on cerebral blood flow, symptoms, and physiological functions in humans. *Psychosom Med*, 62, pp.549-59.
- CAPPIELLO, A., MCDUGLE, C. J., MALISON, R. T., HENINGER, G. R. & PRICE, L. H. (1995). Yohimbine augmentation of fluvoxamine in refractory depression: A single-blind study. *Biol Psychiatry*, 38, pp.765-7.
- CARTER, M. E., YIZHAR, O., CHIKAHISA, S., NGUYEN, H., ADAMANTIDIS, A., NISHINO, S., DEISSEROTH, K. & DE LECEA, L. (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci*, 13, pp.1526-33.
- CHAJUT, E. & ALGOM, D. (2003). Selective attention improves under stress: Implications for theories of social cognition. *J Pers Soc Psychol*, 85, pp.231-48.
- CHAMBERLAIN, S. R., MÜLLER, U., BLACKWELL, A. D., ROBBINS, T. W. & SAHAKIAN, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 188, pp.397-407.
- CHAMBERLAIN, S. R. & ROBBINS, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol*, 27, pp.694-718.
- CHAN, R. C., SHUM, D., TOULOPOULOU, T. & CHEN, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*, 23, pp.201-16.
- CHAN, S. & DEBONO, M. (2010). Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 1, pp.129-38.
- CHEN, X., FENG, Z., WANG, T., SU, H. & ZHANG, L. (2016). Internal switching and backward inhibition in depression and rumination. *Psychiatry Res*, 243, pp.342-8.
- CHMIELEWSKI, W. X., MÜCKSCHEL, M., ZIEMSEN, T. & BESTE, C. (2017). The norepinephrine system affects specific neurophysiological subprocesses in the modulation of inhibitory control by working memory demands. *Hum Brain Mapp*, 38, pp.68-81.
- CHROUSOS, G. P. (1992). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21, pp.833-58.
- CIVANTOS CALZADA, B. & ALEIXANDRE DE ARTIÑANO, A. (2001). Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res*, 44, pp.195-208.
- COLE, J., COSTAFREDA, S. G., MCGUFFIN, P. & FU, C. H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*, 134, pp.483-7.
- COTRENA, C., BRANCO, L. D., SHANSIS, F. M. & FONSECA, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: Association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord*, 190, pp.744-753.
- COTTINGHAM, C., CHEN, Y., JIAO, K. & WANG, Q. (2011). The antidepressant desipramine is an arrestin-biased ligand at the $\alpha(2A)$ -adrenergic receptor driving receptor down-regulation in vitro and in vivo. *J Biol Chem*, 286, pp.36063-75.
- COTTINGHAM, C. & WANG, Q. (2012). $\alpha(2)$ adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: Implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, pp.2214-25.
- COULL, J. T. (1994). Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging*, 5, pp.116-26.
- CRASSOUS, P. A., DENIS, C., PARIS, H. & SÉNARD, J. M. (2007). Interest of alpha2-adrenergic agonists and antagonists in clinical practice: Background, facts and perspectives. *Curr Top Med Chem*, 7, pp.187-94.

- CRESPI, F. (2009). Anxiolytics antagonize yohimbine-induced central noradrenergic activity: A concomitant in vivo voltammetry-electrophysiology model of anxiety. *J Neurosci Methods*, 180, pp.97-105.
- CUIJPERS, P., VOGELZANGS, N., TWISK, J., KLEIBOER, A., LI, J. & PENNINX, B. W. (2013). Differential mortality rates in major and subthreshold depression: Meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry*, 202, pp.22-7.
- CURRIE, S. R. & WANG, J. (2004). Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107, pp.54-60.
- DAJANI, D. R. & UDDIN, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci*, 38, pp.571-8.
- DALLMAN, M. F. (2005) Fast glucocorticoid actions on brain: Back to the future. *Front Neuroendocrinol*, 26, pp.103-8.
- DE KLOET, E. R., JOËLS, M. & HOLSBOER, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6, pp.463-75.
- DE KLOET, E. R. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: Mediating, multitasking, coordinating, integrating. *Eur J Pharmacol*, 719, pp.53-62.
- DELGADO, P. L., MILLER, H. L., SALOMON, R. M., LICINIO, J., HENINGER, G. R., GELENBERG, A. J. & CHARNEY, D. S. (1993). Monoamines and the mechanism of antidepressant action: Effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull*, 29, pp.389-96.
- DEUTER, C. E., WINGENFELD, K., OTTE, C., BUSTAMI, J., KACZMARCZYK, M. & KUEHL, L. K. (2020). Noradrenergic system and cognitive flexibility: Disentangling the effects of depression and childhood trauma. *J Psychiatr Res*, 125, pp.136-143.
- DIAMOND, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol*, 64, pp.135-68.
- DIEROLF, A. M., ARLT, L. E., ROELOFS, K., KÖLSCH, M., HÜLSEMANN, M. J., SCHÄCHINGER, H. & NAUMANN, E. (2016). Effects of basal and acute cortisol on cognitive flexibility in an emotional task switching paradigm in men. *Horm Behav*, 81, pp.12-9.
- DING, Y. & DAI, J. (2019). Advance in stress for depressive disorder. *Adv Exp Med Biol*, 1180, pp.147-178.
- DITZEN, B., EHLERT, U., NATER, U. M. (2014). Associations between salivary alpha-amylase and catecholamines—a multilevel modeling approach. *Biol Psychol*, 103, pp.15-8.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (HRSG.) (2015). Für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage, Version 5. [online] Verfügbar unter: www.depression.versorgungsleitlinien.de [Abgerufen am: 20.06.2020].
- DREVETS, W. C., SAVITZ, J. & TRIMBLE, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*, 13, pp.663-81.
- EHLERT, U., ERNI, K., HEBISCH, G. & NATER, U. (2006). Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, pp.5130-3.
- FERRARI, A. J., CHARLSON, F. J., NORMAN, R. E., PATTEN, S. B., FREEDMAN, G., MURRAY, C. J., VOS, T. & WHITEFORD, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10, p.e1001547.
- FLATMARK, T. (2000). Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells. *Acta Physiol Scand*, 168, pp.1-17.
- FLOURI, E., NARAYANAN, M. K. & NÆRDE, A. (2018). Stressful life events and depressive symptoms in mothers and fathers of young children. *J Affect Disord*, 230, pp.22-27.
- GANNON, M., CHE, P., CHEN, Y., JIAO, K., ROBERSON, E. D. & WANG, Q. (2015). Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 9, p.220.

- GANNON, M. & WANG, Q. (2019). Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. *Brain Res*, 1702, pp.12-16.
- GARCÍA-SEVILLA, J. A., ESCRIBÁ, P. V., OZAITA, A., LA HARPE, R., WALZER, C., EYTAN, A. & GUIMÓN, J. (1999). Up-regulation of immunolabeled alpha2A-adrenoceptors, Gi coupling proteins, and regulatory receptor kinases in the prefrontal cortex of depressed suicides. *J Neurochem*, 72, pp.282-91.
- GARCÍA-SEVILLA, J. A., VENTAYOL, P., PÉREZ, V., RUBOVSKY, G., PUIGDEMONT, D., FERRER-ALCÓN, M., ANDREOLI, A., GUIMÓN, J. & ALVAREZ, E. (2004). Regulation of platelet alpha 2A-adrenoceptors, Gi proteins and receptor kinases in major depression: Effects of mirtazapine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 29, pp.580-8.
- GILLESPIE, C. F. & NEMEROFF, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med*, 67(1), pp.26-8.
- GILSBACH, R., ALBARRÁN-JUÁREZ, J. & HEIN, L. (2011a). Pre- versus postsynaptic signaling by $\alpha(2)$ -adrenoceptors. *Curr Top Membr*, 67, pp.139-60.
- GLÄSCHER, J., ADOLPHS, R., DAMASIO, H., BECHARA, A., RUDRAUF, D., CALAMIA, M., PAUL, L. K. & TRANEL, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, pp.14681-6.
- GODDARD, A. W., BALL, S. G., MARTINEZ, J., ROBINSON, M. J., YANG, C. R., RUSSELL, J. M. & SHEKHAR, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depress Anxiety*, 27, pp.339-50.
- GOHIER, B., FERRACCI, L., SURGULADZE, S. A., LAWRENCE, E., EL HAGE, W., KEFI, M. Z., ALLAIN, P., GARRE, J. B. & LE GALL, D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *J Affect Disord*, 116, pp.100-5.
- GOLD, P. W. (2015). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*, 20, pp.32-47.
- GOLD, P. W., MACHADO-VIEIRA, R. & PAVLATOU, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *Neural Plast*, 2015, p.581976.
- GOLD, P. W., WONG, M. L., GOLDSTEIN, D. S., GOLD, H. K., RONSAVILLE, D. S., ESLER, M., ALESCI, S., MASOOD, A., LICINIO, J., GERACIOTI, T. D., PERINI, G., DEBELLIS, M. D., HOLMES, C., VGONTZAS, A. N., CHARNEY, D. S., CHROUSOS, G. P., MCCANN, S. M. & KLING, M. A. (2005). Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, pp.8303-8.
- GOLD, P. W. & CHROUSOS, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7, pp.254-75.
- GOLD, P. W., GOODWIN, F. K. & CHROUSOS, G. P. (1988a). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med*, 319, pp.348-53.
- GOLD, P. W., GOODWIN, F. K. & CHROUSOS, G. P. (1988b). Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med*, 319, pp.413-20.
- GOLDBERG, M. R. & ROBERTSON, D. (1984). Evidence for the existence of vascular alpha 2-adrenergic receptors in humans. *Hypertension*, 6, pp.551-6.
- GOLDBERG, M. R., HOLLISTER, A. S. & ROBERTSON, D. (1983). Influence of yohimbine on blood pressure, autonomic reflexes, and plasma catecholamines in humans. *Hypertension*, 5, pp.772-8.

- GOLDFARB, E. V., FROBÖSE, M. I., COOLS, R. & PHELPS, E. A. (2017). Stress and cognitive flexibility: Cortisol increases are associated with enhanced updating but impaired switching. *J Cogn Neurosci*, 29, pp.14-24.
- GOMPF, H. S., MATHAI, C., FULLER, P. M., WOOD, D. A., PEDERSEN, N. P., SAPER, C. B. & LU, J. (2010). Locus ceruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel environment. *J Neurosci*, 30, pp.14543-51.
- GONZÁLEZ, A. M., PASCUAL, J., MEANA, J. J., BARTUREN, F., DEL ARCO, C., PAZOS, A. & GARCÍA-SEVILLA, J. A. (1994). Autoradiographic demonstration of increased alpha 2-adrenoceptor agonist binding sites in the hippocampus and frontal cortex of depressed suicide victims. *J Neurochem*, 63, pp.256-65.
- GOODALL, J., FISHER, C., HETRICK, S., PHILLIPS, L., PARRISH, E. M. & ALLOTT, K. (2018). Neurocognitive functioning in depressed young people: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 28, pp.216-231.
- GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS (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. *Lancet (London, England)*, 392(10159), pp.1789–1858.
- GRASING, K., STURGILL, M. G., ROSEN, R. C., TROUT, J. R., THOMAS, T. J., KULKARNI, G. D., MAINES, P. & SEIBOLD, J. R. (1996). Effects of yohimbine on autonomic measures are determined by individual values for area under the concentration-time curve. *J Clin Pharmacol*, 36, pp.814-22.
- GRUBER, O., KARCH, S., SCHLUETER, E. K., FALKAI, P. & GOSCHKE, T. (2006). Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *Neuroimage*, 31, pp.887-95.
- GÖTHE, F., ENACHE, D., WAHLUND, L. O., WINBLAD, B., CRISBY, M., LÖKK, J. & AARSLAND, D. (2012). Cerebrovascular diseases and depression: Epidemiology, mechanisms and treatment. *Panminerva Med*, 54, pp.161-70.
- GYIRES, K., ZÁDORI, Z. S., TÖRÖK, T., MÁTYUS, P. (2009). Alpha(2)-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochem Int*, 55, 447-53.
- HABIB, K. E., GOLD, P. W. & CHROUSOS, G. P. (2001). Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30, pp.695-728; vii-viii.
- HAMILTON, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, pp.56-62.
- HAMMAR, Å., NETO, E., CLEMO, L., HJETLAND, G. J., HUGDAHL, K. & ELLIOTT, R. (2016). Striatal hypoactivation and cognitive slowing in patients with partially remitted and remitted major depression. *Psych J*, 5, pp.191-205.
- HAMMEN, C., KIM, E. Y., EBERHART, N. K. & BRENNAN, P. A. (2009). Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. *Depress Anxiety*, 26, 718-23.
- HANDWERGER, K. (2009). Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry*, 17, pp.184-205.
- HASSELBALCH, B. J., KNORR, U., HASSELBALCH, S. G., GADE, A. & KESSING, L. V. (2012). Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology*, 26, pp.642-51.
- HEIN, L., ALTMAN, J. D. & KOBILKA, B. K. (1999). Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature*, 402, pp.181-4.
- HEINRICH, S. C., MENZAGHI, F., MERLO PICH, E., BRITTON, K. T. & KOOB, G. F. (1995). The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann N Y Acad Sci*, 771, pp.92-104.

- HENINGER, G. R., CHARNEY, D. S. & PRICE, L. H. (1988). Alpha 2-Adrenergic receptor sensitivity in depression. The plasma MHPG, behavioral, and cardiovascular responses to yohimbine. *Arch Gen Psychiatry*, 45, pp.718-26.
- HERMAN, J. P., MCKLVEEN, J. M., GHOSAL, S., KOPP, B., WULSIN, A., MAKINSON, R., SCHEIMANN, J. & MYERS, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*, 6, pp.603-21.
- HEUSER, I. (1998). Anna-Monika-Prize paper. The hypothalamic-pituitary-adrenal system in depression. *Pharmacopsychiatry*, 31, pp.10-3.
- HILL, N. L., MCDERMOTT, C., MOGLE, J., MUNOZ, E., DEPASQUALE, N., WION, R. & WHITAKER, E. (2017). Subjective cognitive impairment and quality of life: A systematic review. *Int Psychogeriatr*, pp.1-13.
- HINKELMANN, K., MORITZ, S., BOTZENHARDT, J., RIEDESEL, K., WIEDEMANN, K., KELLNER, M. & OTTE, C. (2009). Cognitive impairment in major depression: Association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*, 66, pp.879-85.
- HIROE, T., KOJIMA, M., YAMAMOTO, I., NOJIMA, S., KINOSHITA, Y., HASHIMOTO, N., WATANABE, N., MAEDA, T., FURUKAWA T. A. (2005). Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res*, 135 (3), pp.229-35.
- HIRSCHFELD, R. M. (2014). Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*, 169(1), pp.12-6.
- HOLLON, S. D., THASE, M. E. & MARKOWITZ, J. C. (2002). Treatment and prevention of depression. *Psychol Sci Public Interest*, 3, pp.39-77.
- HOLSBOER, F., LIEBL, R. & HOFSCHUSTER, E. (1982). Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalisation of test result compared with clinical improvement. *J Affect Disord*, 4, pp.93-101.
- HSIEH, S. & LIN, S. J. (2019). The dissociable effects of induced positive and negative moods on cognitive flexibility. *Sci Rep*, 9, p.1126.
- HUGUET, P., DUMAS, F. & MONTEIL, J. M. (2004). Competing for a desired reward in the Stroop task: When attentional control is unconscious but effective versus conscious but ineffective. *Can J Exp Psychol*, 58, pp.153-67.
- ILSLEY, J. E., MOFFOOT, A. P. & O'CARROLL, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord*, 35, pp.1-9.
- JACOBI, F., HÖFLER, M., SIEGERT, J., MACK, S., GERSCHLER, A., SCHOLL, L., BUSCH, M. A., HAPKE, U., MASKE, U., SEIFFERT, I., GAEBEL, W., MAIER, W., WAGNER, M., ZIELASEK, J. & WITTCHEN, H. U. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: The mental health module of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 23, pp.304-19.
- JAMADAR, S., HUGHES, M., FULHAM, W. R., MICHIE, P. T. & KARAYANIDIS, F. (2010). The spatial and temporal dynamics of anticipatory preparation and response inhibition in task-switching. *Neuroimage*, 51, pp.432-49.
- JOHNSON, J. D., CORTEZ, V., KENNEDY, S. L., FOLEY, T. E., HANSON, H. & FLESHNER, M. (2008). Role of central beta-adrenergic receptors in regulating proinflammatory cytokine responses to a peripheral bacterial challenge. *Brain Behav Immun*, 22, pp.1078-86.
- KANSKE, P. & KOTZ, S. A. (2011). Positive emotion speeds up conflict processing: ERP responses in an auditory Simon task. *Biol Psychol*, 87, pp.122-7.
- KEHAGIA, A. A., MURRAY, G. K. & ROBBINS, T. W. (2010). Learning and cognitive flexibility: Frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol*, 20, pp.199-204.

- KEMP, A. H., QUINTANA, D. S., QUINN, C. R., HOPKINSON, P. & HARRIS, A. W. (2014). Major depressive disorder with melancholia displays robust alterations in resting state heart rate and its variability: Implications for future morbidity and mortality. *Front Psychol*, 5, p.1387.
- KENDLER, K. S., KARKOWSKI, L. M. & PRESCOTT, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 156, pp.837-41.
- KESSLER, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, 48, pp.191-214.
- KESSLER, R. C., BERGLUND, P., DEMLER, O., JIN, R., KORETZ, D., MERIKANGAS, K. R., RUSH, A. J., WALTERS, E. E., WANG, P. S. & REPLICATION, N. C. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, pp.3095-105.
- KIESEL, A., STEINHAUSER, M., WENDT, M., FALKENSTEIN, M., JOST, K., PHILIPP, A. M. & KOCH, I. (2010). Control and interference in task switching - a review. *Psychol Bull*, 136, pp.849-74.
- KLIMEK, V., STOCKMEIER, C., OVERHOLSER, J., MELTZER, H. Y., KALKA, S., DILLEY, G. & ORDWAY, G. A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci*, 17, pp.8451-8.
- KOBILKA, B. (1992). Adrenergic receptors as models for G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci*, 15, pp.87-114.
- KOENIG, J., KEMP, A. H., BEAUCHAINE, T. P., THAYER, J. F. & KAESS, M. (2016). Depression and resting state heart rate variability in children and adolescents - a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 46, pp.136-50.
- KOFMAN, O., MEIRAN, N., GREENBERG, E., BALAS, M. & COHEN, H. (2006). Enhanced performance on executive functions associated with examination stress: Evidence from task-switching and stroop paradigms. *Cogn Emot*, 20, pp.577-595.
- KOOLSCHIJN, P. C., VAN HAREN, N. E., LENSVELT-MULDERS, G. J., HULSHOFF POL, H. E. & KAHN, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30, pp.3719-35.
- KOVÁCS, P. & HERNÁDI, I. (2003). Alpha2 antagonist yohimbine suppresses maintained firing of rat prefrontal neurons in vivo. *Neuroreport*, 14, pp.833-6.
- KREHER, D. A., POWERS, S. I. & GRANGER, D. A. (2012). The relationship between cortisol, salivary alpha-amylase, and cognitive bias in young women. *Behav Neurosci*, 126, pp.157-66.
- KUEHL, L. K., DEUTER, C. E., HELLMANN-REGEN, J., KACZMARCZYK, M., OTTE, C. & WINGENFELD, K. (2020). Enhanced noradrenergic activity by yohimbine and differential fear conditioning in patients with major depression with and without adverse childhood experiences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 96, p.109751.
- LAMBERTS, S. W., VERLEUN, T., OOSTEROM, R., DE JONG, F. & HACKENG, W. H. (1984). Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 58, pp.298-303.
- LAPIZ, M. D. & MORILAK, D. A. (2006). Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*, 137, pp.1039-49.
- LE CORRE, P., DOLLO, G., CHEVANNE, F. & LE VERGE, R. (1999). Biopharmaceutics and metabolism of yohimbine in humans. *Eur J Pharm Sci*, 9, pp.79-84.

- LEUCHT, S., FENNEMA, H., ENGEL, R. R., KASPERS-JANSSEN, M. & SZEGEDI, A. (2018). Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercentile linking. *J Affect Disord*, 226, pp.326-331.
- LE VERGE, R., LE CORRE, P., CHEVANNE, F., DÖE DE MAINDREVILLE, M., ROYER, D. & LEVY, J. (1992). Determination of yohimbine and its two hydroxylated metabolites in humans by high-performance liquid chromatography and mass spectral analysis. *J Chromatogr*, 574, pp.283-92.
- LEWIS, D. A. & MORRISON, J. H. (1989). Noradrenergic innervation of monkey prefrontal cortex: A dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol*, 282, pp.317-30.
- LIEBHERR, M., ANTONS, S. & BRAND, M. (2019). The SwAD-Task - An innovative paradigm for measuring costs of switching between different attentional demands. *Front Psychol*, 10, p.2178.
- LINDVALL, O. & BJÖRKLUND, A. (1974). The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiol Scand Suppl*, 412, pp.1-48.
- LO, B. C. & ALLEN, N. B. (2011). Affective bias in internal attention shifting among depressed youth. *Psychiatry Res*, 187, pp.125-9.
- LOOSE, L. S., WISNIEWSKI, D., RUSCONI, M., GOSCHKE, T. & HAYNES, J. D. (2017). Switch-independent task representations in frontal and parietal cortex. *J Neurosci*, 37, pp.8033-8042.
- LOOSE, R., KAUFMANN, C., TUCHA, O., AUER, D. P. & LANGE, K. W. (2006). Neural networks of response shifting: Influence of task speed and stimulus material. *Brain Res*, 1090, pp.146-55.
- MACDONALD, E. & SCHEININ, M. (1995). Distribution and pharmacology of alpha 2-adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol*, 46, pp.241-58.
- MAGRAF, J., SCHNEIDER, S., EHLERS, A., DINARDO, P., BARLOW, D. (1994). DIPS – Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen. 2. Aufl. Berlin: Springer.
- MALENKA, R. C., NESTLER, E. J., HYMAN, S. E., (2009). Chapter 10: Neural and neuroendocrine control of the internal milieu. In Sydor A, Brown RY (ed.). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. 2. Aufl. New York: McGraw-Hill Medical. pp. 246, pp.248–259.
- MARGITTAI, Z., NAVE, G., VAN WINGERDEN, M., SCHNITZLER, A., SCHWABE, L. & KALENSCHER, T. (2018). Combined effects of glucocorticoid and noradrenergic activity on loss aversion. *Neuropsychopharmacology*, 43, pp.334-341.
- MATHER, M., CLEWETT, D., SAKAKI, M. & HARLEY, C. W. (2016). Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci*, 39, p.e200.
- MATIAS, S., LOTTEM, E., DUGUÉ, G. P. & MAINEN, Z. F. (2017). Activity patterns of serotonin neurons underlying cognitive flexibility. *Elife*, 6, p.e20552.
- MCEWEN, B. S., BOWLES, N. P., GRAY, J. D., HILL, M. N., HUNTER, R. G., KARATSOREOS, I. N. & NASCA, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*, 18, pp.1353-63.
- MEIRAN, N., DIAMOND, G. M., TODER, D. & NEMETS, B. (2011). Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive compulsive disorder: Examination of task switching, Stroop, working memory updating and post-conflict adaptation. *Psychiatry Res*, 185, pp.149-56.
- MERALI, Z., DU, L., HRDINA, P., PALKOVITS, M., FALUDI, G., POULTER, M. O. & ANISMAN, H. (2004). Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of

- corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*, 24, pp.1478-85.
- MINZENBERG, M. J., WATROUS, A. J., YOON, J. H., URSU, S. & CARTER, C. S. (2008). Modafinil shifts human locus coeruleus to low-tonic, high-phasic activity during functional MRI. *Science*, 322, pp.1700-2.
- MIYAKE, A., FRIEDMAN, N. P., EMERSON, M. J., WITZKI, A. H., HOWERTER, A. & WAGER, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41, pp.49-100.
- MONSELL, S. (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci*, 7, pp.134-140.
- MONTGOMERY, S. A. & ASBERG, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, pp.382-9.
- MORRIS, L. S., J. G. MCCALL, D. S. CHARNEY & J. W. MURROUGH (2020). The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv*, 4, 2398212820930321.
- MULDER, R. T., JOYCE, P. R. & FRAMPTON, C. (2003). Relationships among measures of treatment outcome in depressed patients. *J Affect Disord*, 76, pp.127-35.
- MURRAY, C. J., VOS, T., LOZANO, R., NAGHAVI, M., FLAXMAN, A. D., MICHAUD, C., EZZATI, M., SHIBUYA, K., SALOMON, J. A., ABDALLA, S., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ACKERMAN, I., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALI, M. K., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BAHALIM, A. N., BARKER-COLLO, S., BARRERO, L. H., BARTELS, D. H., BASÁÑEZ, M. G., BAXTER, A., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BERNABÉ, E., BHALLA, K., BHANDARI, B., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLACK, J. A., BLENCOWE, H., BLORE, J. D., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BONAVENTURE, A., BOUFOUS, S., BOURNE, R., BOUSSINESQ, M., BRAITHWAITE, T., BRAYNE, C., BRIDGETT, L., BROOKER, S., BROOKS, P., BRUGHA, T. S., BRYAN-HANCOCK, C., BUCELLO, C., BUCHBINDER, R., BUCKLE, G., BUDKE, C. M., BURCH, M., BURNEY, P., BURSTEIN, R., CALABRIA, B., CAMPBELL, B., CANTER, C. E., CARABIN, H., CARAPETIS, J., CARMONA, L., CELLA, C., CHARLSON, F., CHEN, H., CHENG, A. T., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHIYA, M., DAHODWALA, N., DAMSERE-DERRY, J., DANAEI, G., DAVIS, A., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELLAVALLE, R., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DERRETT, S., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., et al. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, pp.2197-223.
- MYERS, B., MCKLVEEN, J. M. & HERMAN, J. P. (2012). Neural regulation of the stress response: The many faces of feedback. *Cell Mol Neurobiol*, 32, pp.683-694.
- MYKLETUN, A., BJERKESET, O., DEWEY, M., PRINCE, M., OVERLAND, S. & STEWART, R. (2007). Anxiety, depression, and cause-specific mortality: The HUNT study. *Psychosom Med*, 69, pp.323-31.
- NAGANO-SAITO, A., LEYTON, M., MONCHI, O., GOLDBERG, Y. K., HE, Y. & DAGHER, A. (2008). Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci*, 28, pp.3697-706.
- NAKAO, M. & YANO, E. (2006). Prediction of major depression in Japanese adults: Somatic manifestation of depression in annual health examinations. *J Affect Disord*, 90, pp.29-35.

- NATER, U. M. & ROHLEDER, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, pp.486-96.
- NIXON, N. L., LIDDLE, P. F., WORWOOD, G., LIOTTI, M. & NIXON, E. (2013). Prefrontal cortex function in remitted major depressive disorder. *Psychol Med*, 43, pp.1219-30.
- O'CARROLL, R. E., DRYSDALE, E., CAHILL, L., SHAJAHAN, P. & EBMEIER, K. P. (1999). Memory for emotional material: A comparison of central versus peripheral beta blockade. *J Psychopharmacol*, 13, pp.32-9.
- O'CARROLL, R. E., DRYSDALE, E., CAHILL, L., SHAJAHAN, P. & EBMEIER, K. P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med*, 29, pp.1083-8.
- ORDWAY, G. A., SCHENK, J., STOCKMEIER, C. A., MAY, W. & KLIMEK, V. (2003). Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry*, 53, pp.315-23.
- OTTE, C., WINGENFELD, K., KUEHL, L. K., RICHTER, S., REGEN, F., PIBER, D. & HINKELMANN, K. (2015). Cognitive function in older adults with major depression: Effects of mineralocorticoid receptor stimulation. *J Psychiatr Res*, 69, pp.120-5.
- OTTE, C., YASSOURIDIS, A., JAHN, H., MAASS, P., STOBBER, N., WIEDEMANN, K. & KELLNER, M. (2003). Mineralocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in aged humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(10), pp.B900-B905.
- OUERCHEFANI, R., OUERCHEFANI, N., ALLAIN, P., BEN REJEB, M. R. & LE GALL, D. (2017). Contribution of different regions of the prefrontal cortex and lesion laterality to deficit of decision-making on the Iowa Gambling Task. *Brain Cogn*, 111, pp.73-85.
- OWEN, J. A., NAKATSU, S. L., FENEMORE, J., CONDRA, M., SURRIDGE, D. H. & MORALES, A. (1987). The pharmacokinetics of yohimbine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 32, pp.577-82.
- OWENS, M. & DERAKSHAN, N. (2013). The effects of dysphoria and rumination on cognitive flexibility and task selection. *Acta Psychol (Amst)*, 142, pp.323-31.
- PANDEY, S. C., REN, X., SAGEN, J. & PANDEY, G. N. (1995). Beta-adrenergic receptor subtypes in stress-induced behavioral depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 51, pp.339-44.
- PAPADIMITRIOU, A. & PRIFTIS, K. N. (2009). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*, 16, pp.265-71.
- PAPESCHI, R. & THEISS, P. (1975). The effect of yohimbine on the turnover of brain catecholamines and serotonin. *Eur J Pharmacol*, 33, pp.1-12.
- PENNINX, B. W., MILANESCHI, Y., LAMERS, F. & VOGELZANGS, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*, 11, p.129.
- PETROWSKI, K., HESSEL, A., KÖRNER, A., WEIDNER, K., BRÄHLER, E., HINZ, A. (2014). Die Einstellung zur Psychotherapie in der Allgemeinbevölkerung. *Psychother Psych Med*, 64, pp.82-85.
- PIECHACZEK, C. E., PEHL, V., FELDMANN, L., HABERSTROH, S., ALLGAIER, A. K., FREISLEDER, F. J., SCHULTE-KÖRNE, G. & GREIMEL, E. (2020). Psychosocial stressors and protective factors for major depression in youth: Evidence from a case-control study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 14, p.6.
- PLESSOW, F., FISCHER, R., KIRSCHBAUM, C. & GOSCHKE, T. (2011). Inflexibly focused under stress: Acute psychosocial stress increases shielding of action goals at the expense of reduced cognitive flexibility with increasing time lag to the stressor. *J Cogn Neurosci*, 23, pp.3218-27.

- PORTERFIELD, V. M., GABELLA, K. M., SIMMONS, M. A. & JOHNSON, J. D. (2012). Repeated stressor exposure regionally enhances beta-adrenergic receptor-mediated brain IL-1 β production. *Brain Behav Immun*, 26, pp.1249-55.
- PUOLIVÄLI, J., BJÖRKLUND, M., HOLMBERG, M., IHALAINEN, J. A., SCHEININ, M. & TANILA, H. (2002). Alpha 2C-adrenoceptor mediated regulation of cortical EEG arousal. *Neuropharmacology*, 43, pp.1305-12.
- PUSSWALD, G., TROPPER, E., KRYSPIN-EXNER, I., MOSER, D., KLUG, S., AUFF, E., DAL-BIANCO, P. & LEHRNER, J. (2015). Health-related quality of life in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment and its relation to activities of daily living. *J Alzheimers Dis*, 47, pp.479-86.
- RAMOS, B. P. & ARNSTEN, A. F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther*, 113, pp.523-36.
- RENSING, L., KOCH, M., RIPPE, B. & RIPPE, V. (2006). Mensch im Stress. *Psyche, Körper, Moleküle. München: Spektrum-Verlag*.
- ROBERT KOCH INSTITUT, WITTCHEN, H., JACOBI, F., KLOSE, M., RYL, L. (2010). Statistisches Bundesamt. Depressive Erkrankungen, Heft 51, Berlin. [online] Verfügbar unter:https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf;jsessionid=0A0460EE784A0AEE7647E2D0D9F3965F.internet122?__blob=publicationFile [Abgerufen am 01.10.2017].
- ROBINSON, H., CALAMIA, M., GLÄSCHER, J., BRUSS, J. & TRANEL, D. (2014). Neuroanatomical correlates of executive functions: A neuropsychological approach using the EXAMINER battery. *J Int Neuropsychol Soc*, 20, pp.52-63.
- ROCA, M., VIVES, M., LÓPEZ-NAVARRO, E., GARCÍA-CAMPAYO, J. & GILI, M. (2015). Cognitive impairments and depression: A critical review. *Actas Esp Psiquiatr*, 43, pp.187-93.
- ROCK, P. L., ROISER, J. P., RIEDEL, W. J. & BLACKWELL, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 44, pp.2029-40.
- ROGERS, M. A., KASAI, K., KOJI, M., FUKUDA, R., IWANAMI, A., NAKAGOME, K., FUKUDA, M. & KATO, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50, 1-11.
- ROGERS, R. D., & MONSELL, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *J Exp Psychol Gen*, 124(2), 207-231.
- ROISER, J. P., ELLIOTT, R. & SAHAKIAN, B. J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*, 37, pp.117-36.
- ROSENBLAT, J. D., KAKAR, R. & MCINTYRE, R. S. (2015). The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19.
- ROSIN, D. L., TALLEY, E. M., LEE, A., STORNETTA, R. L., GAYLINN, B. D., GUYENET, P. G. & LYNCH, K. R. (1996). Distribution of alpha 2C-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*, 372, 135-65.
- ROTTSCHY, C., LANGNER, R., DOGAN, I., REETZ, K., LAIRD, A. R., SCHULZ, J. B., FOX, P. T. & EICKHOFF, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, 60, pp.830-46.
- RUDLAND, J. R., GOLDING, C. & WILKINSON, T. J. (2020). The stress paradox: How stress can be good for learning. *Med Educ*, 54, pp.40-45.
- RUSHWORTH, M. F., HADLAND, K. A., GAFFAN, D. & PASSINGHAM, R. E. (2003). The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory. *J Cogn Neurosci*, 15, pp.338-53.

- SACHS, G. S., POLLACK, M. H., BROTMAN, A. W., FARHADI, A. M. & GELENBERG, A. J. (1986). Enhancement of ECT benefit by yohimbine. *J Clin Psychiatry*, 47, pp.508-10.
- SAHU, G. K., UPADHYAY, S. & PANNA, S. M. (2014). Salivary alpha amylase activity in human beings of different age groups subjected to psychological stress. *Indian J Clin Biochem*, 29, pp.485-90.
- SARA, S. J. (2015). Locus coeruleus in time with the making of memories. *Curr Opin Neurobiol*, 35, pp.87-94.
- SCHEININ, M., LOMASNEY, J. W., HAYDEN-HIXSON, D. M., SCHAMBRA, U. B., CARON, M. G., LEFKOWITZ, R. J. & FREMEAU, R. T. (1994). Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 21, pp.133-49.
- SCHILDKRAUT, J. J. (1967). The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Int J Psychiatry*, 4, pp.203-17.
- SCHILDKRAUT, J. J. (1995). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7(4), pp.524-33.
- SCHNEIDER, D. W. (2017). Phasic alertness and residual switch costs in task switching. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 43, pp.317-327.
- SCHWERT, C., ASCHENBRENNER, S., WEISBROD, M. & SCHRÖDER, A. (2017). Cognitive impairments in unipolar depression: The impact of rumination. *Psychopathology*, 50, pp.347-354.
- SCULT, M. A., PAULLI, A. R., MAZURE, E. S., MOFFITT, T. E., HARIRI, A. R. & STRAUMAN, T. J. (2017). The association between cognitive function and subsequent depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 47, pp.1-17.
- SEMKOVSKA, M., QUINLIVAN, L., O'GRADY, T., JOHNSON, R., COLLINS, A., O'CONNOR, J., KNITTLE, H., AHERN, E. & GLOAD, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 6, pp.851-861.
- SHIELDS, A. D., WANG, Q. & WINDER, D. G. (2009). alpha2A-adrenergic receptors heterosynaptically regulate glutamatergic transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neuroscience*, 163, pp.339-51.
- SHILYANSKY, C., WILLIAMS, L. M., GYURAK, A., HARRIS, A., USHERWOOD, T. & ETKIN, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: A randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry*, 3, pp.425-35.
- SIMARD, F., JOANETTE, Y., PETRIDES, M., JUBAULT, T., MADJAR, C. & MONCHI, O. (2011). Fronto-striatal contribution to lexical set-shifting. *Cereb Cortex*, 21, pp.1084-93.
- SNYDER, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull*, 139, pp.81-132.
- SOETER, M. & KINDT, M. (2011). Noradrenergic enhancement of associative fear memory in humans. *Neurobiol Learn Mem*, 96, pp.263-71.
- SOETER, M. & KINDT, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*, 37, pp.1204-15.
- SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. L., LUSHENE, R., VAGG, P. R., JACOBS, G. A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press*.
- SPECTOR, A., BIEDERMAN, I., (1976). Mental set and mental shift revisited, University of Illinois Press, *Am J Psychol*, 89(4), pp.669-679.

- STATISTISCHES BUNDESAMT (Destatis) (2021). Krankheitskosten für Depression. [online] Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0003&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-F32-F34&transponieren=true#abreadcrumb> [Abgerufen am 24.01.202]
- STEINHAUSER, M., MAIER, M. & HÜBNER, R. (2007). Cognitive control under stress: How stress affects strategies of task-set reconfiguration. *Psychol Sci*, 18, pp.540-5.
- STEYER, R., NOTZ, P., SCHWENKMEZGER, P., EID, M. (1997). Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen. *Handanweisung, 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie*.
- STORY, T. J., POTTER, G. G., ATTIX, D. K., WELSH-BOHMER, K. A. & STEFFENS, D. C. (2008). Neurocognitive correlates of response to treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, pp.752-9.
- STURGILL, M. G., GRASING, K. W., ROSEN, R. C., THOMAS, T. J., KULKARNI, G. D., TROUT, J. R., MAINES, M. & SEIBOLD, J. R. (1997). Yohimbine elimination in normal volunteers is characterized by both one- and two-compartment behavior. *J Cardiovasc Pharmacol*, 29, pp.697-703.
- STUSS, D. T. & ALEXANDER, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol Res*, 63, pp.289-98.
- STUSS, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: Relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, 17, pp.759-65.
- SUBRAMANIAM, K., KOUNIOS, J., PARRISH, T. B. & JUNG-BEEMAN, M. (2009). A brain mechanism for facilitation of insight by positive affect. *J Cogn Neurosci*, 21, pp.415-32.
- TAM, S. W., WORCEL, M. & WYLLIE, M. (2001). Yohimbine: A clinical review. *Pharmacol Ther*, 91, pp.215-43.
- TANK, A. W. & LEE WONG, D. (2015). Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*, 5, pp.1-15.
- THOMA, M. V., KIRSCHBAUM, C., WOLF, J. M. & ROHLEDER, N. (2012). Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. *Biol Psychol*, 91, pp.342-8.
- UHDE, T. W., BOULENGER, J. P., POST, R. M., SIEVER, L. J., VITTONI, B. J., JIMERSON, D. C. & ROY-BYRNE, P. P. (1984). Fear and anxiety: Relationship to noradrenergic function. *Psychopathology*, 17 Suppl 3, pp.8-23.
- USTÜN, T. B., AYUSO-MATEOS, J. L., CHATTERJI, S., MATHERS, C. & MURRAY, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, 184, pp.386-92.
- VACCARINO, A. L., SILLS, T. L., EVANS, K. R. & KALALI, A. H. (2008). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 110, pp.270-6.
- VAN STEGEREN, A., ROHLEDER, N., EVERAERD, W. & WOLF, O. T. (2006). Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology*, 31, pp.137-41.
- VAN STEGEREN, A. H., ROOZENDAAL, B., KINDT, M., WOLF, O. T. & JOËLS, M. (2010). *Neurobiol Learn Mem*, 93, pp.56-65.
- VAN WINKEL, M., NICOLSON, N. A., WICHERS, M., VIECHTBAUER, W., MYIN-GERMEYS, I. & PEETERS, F. (2015). Daily life stress reactivity in remitted versus non-remitted depressed individuals. *Eur Psychiatry*, 30, pp.441-7.
- WEDEGAERTNER, F., ARNHOLD-KERRI, S., SITTARO, N. A., BLEICH, S., GEYER, S. & LEE, W. E. (2013). Depression- and anxiety-related sick leave and the risk of permanent disability and mortality in the working population in Germany: A cohort study. *BMC*

- Public Health*, 13, pp.145.
- WEITEMIER, A. Z. & MCHUGH, T. J. (2017). Noradrenergic modulation of evoked dopamine release and pH shift in the mouse dorsal hippocampus and ventral striatum. *Brain Res*, 1657, pp.74-86.
- WHITMER, A. J. & GOTLIB, I. H. (2012). Switching and backward inhibition in major depressive disorder: The role of rumination. *J Abnorm Psychol*, 121, pp.570-8.
- WILKINSON, P. O. & GOODYER, I. M. (2006). Attention difficulties and mood-related ruminative response style in adolescents with unipolar depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 47, pp.1284-91.
- WINGENFELD, K., KUFFEL, A., UHLMANN, C., TERFEHR, K., SCHREINER, J., KUEHL, L. K., OTTE, C., LÖWE, B. & SPITZER, C. (2013). Effects of noradrenergic stimulation on memory in patients with major depressive disorder. *Stress*, 16, pp.191-201.
- WINKLEWSKI, P. J., RADKOWSKI, M., WSZEDYBYL-WINKLEWSKA, M. & DEMKOW, U. (2017). Stress response, brain noradrenergic system and cognition. *Adv Exp Med Biol*, 980, pp.67-74.
- WINTER, J. C. & RABIN, R. A. (1992). Yohimbine as a serotonergic agent: Evidence from receptor binding and drug discrimination. *J Pharmacol Exp Ther*, 263, pp.682-9.
- WITTCHEN, H., WUNDERLICH, U., GRUNSCHWITZ, S., ZAUDIG, M. (1996). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID). *Göttingen: Beltz-Test*.
- WITTCHEN, H., PITTROW, D. (2002). Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol*, 17(1) 1, pp.1-11.
- WONG, M. L., KLING, M. A., MUNSON, P. J., LISTWAK, S., LICINIO, J., PROLO, P., KARP, B., MCCUTCHEON, I. E., GERACIOTI, T. D., DEBELLIS, M. D., RICE, K. C., GOLDSTEIN, D. S., VELDHUIS, J. D., CHROUSOS, G. P., OLDFIELD, E. H., MCCANN, S. M. & GOLD, P. W. (2000). Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, pp.325-30.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020). Health statistics and information system; Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [online] Verfügbar unter: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [abgerufen am 06.06.2020].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2020). Fact sheet, depression. [online] Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Abgerufen am 24.01.2021].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research: World Health Organization. [online] Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108> [abgerufen am 21.01.2021].
- WYLIE, G. & ALLPORT, A. (2000). Task switching and the measurement of "switch costs". *Psychol Res*, 63, pp.212-33.
- ZHU, M. Y., KLIMEK, V., DILLEY, G. E., HAYCOCK, J. W., STOCKMEIER, C., OVERHOLSER, J. C., MELTZER, H. Y. & ORDWAY, G. A. (1999). Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry*, 46, pp.1275-86.
- ZILL, P., BAGHAI, T. C., ENGEL, R., ZWANZGER, P., SCHÜLE, C., MINOV, C., BEHRENS, S., BOTTLENDER, R., JÄGER, M., RUPPRECHT, R., MÖLLER, H. J., ACKENHEIL, M. & BONDY, B. (2003). Beta-1-adrenergic receptor gene in major

- depression: influence on antidepressant treatment response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 120B, pp.85-9.
- ZIMMERMAN, M., MARTINEZ, J. H., YOUNG, D., CHELMINSKI, I. & DALRYMPLE, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 150(2), pp.384-8.
- ZOBEL, A. W., SCHULZE-RAUSCHENBACH, S., VON WIDDERN, O. C., METTEN, M., FREYMANN, N., GRASMÄDER, K., PFEIFFER, U., SCHNELL, S., WAGNER, M. & MAIER, W. (2004). Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 38, pp.377-83.
- ZOHAR, D., TZISCHINSKI, O. & EPSTEIN, R. (2003). Effects of energy availability on immediate and delayed emotional reactions to work events. *J Appl Psychol*, 88, pp.1082-93.

Eidesstaatliche Erklärung

„Ich, Jasmin Williams, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen noradrenerger Stimulation auf die kognitive Flexibilität bei Patienten mit Major Depression“ 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.

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) 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

Anteilerklärung

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jasmin Williams, geborene Bustami, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

DEUTER, C. E., WINGENFELD, K., OTTE, C., BUSTAMI, J., KACZMARCZYK, M. & KUEHL, L. K. 2020. Noradrenergic system and cognitive flexibility: Disentangling the effects of depression and childhood trauma. *J Psychiatr Res*, 125, 136-143.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Rekrutierung von gesunden Kontrollprobanden, depressiven Patienten und Probanden mit ACE
- Überprüfung der Einschlusskriterien mittels Telefoninterview und eines Diagnostiktermins
- Körperliche Untersuchung und venöse Blutentnahme
- Durchführung des „Task Switching“-Paradigmas einschließlich regelmäßiger Erhebung physiologischer Parameter
- SPSS Datenverwaltung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

Prof. Dr. med. Christian Otte

Unterschrift der Doktorandin

Curriculum Vitae

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

Publikationsliste

- DEUTER, C. E., WINGENFELD, K., OTTE, C., **BUSTAMI, J.**, KACZMARCZYK, M. & KUEHL, L. K. 2020. Noradrenergic system and cognitive flexibility: Disentangling the effects of depression and childhood trauma. *J Psychiatr Res*, 125, 136-143.
- BUSTAMI, J.**, SUKIASYAN, A., KUPCINSKAS, J., SKIECEVICIENE, J., IAKOUBOV, L., SZWED, M., KLEINLE, C., SCHUMANN, R. R., PUZIANOWSKA-KUZNICKA, M. & HAMANN, L. 2016. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and cardiovascular disease in eastern European Caucasians - a cross-sectional study. *BMC Geriatr*, 16, 144.
- HAMANN, L., **BUSTAMI, J.**, IAKOUBOV, L., SZWED, M., MOSSAKOWSKA, M., SCHUMANN, R. R. & PUZIANOWSKA-KUZNICKA, M. 2016. TLR-6 SNP P249S is associated with healthy aging in nonsmoking Eastern European Caucasians - A cohort study. *Immun Ageing*, 13, 7.

Danksagung

Hiermit möchte ich Allen danken, die zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Förderung meiner Arbeit im Rahmen des Projekts „Einfluss von verstärkter noradrenerger Aktivität durch Yohimbin auf Lernen und Aufmerksamkeit bei Major Depression“ (KU 3106/2- 1).

Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Otte, der meine Dissertation als mein Doktorvater begleitet hat. Seine konstruktiven Anregungen haben maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen.

Auch möchte ich besonders Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Linn Kühl danken, die mich als meine Betreuerin stets tatkräftig und freundlich bei all meinen Fragen und der Bearbeitung unterstützt hat und deren Anleitung diese Arbeit erst ermöglicht hat.

In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Christian Deuter, der mir bei jeglichen statistischen Belangen zur Seite stand.

Ich möchte hiermit auch dem Institut und der Arbeitsgruppe danken. Insbesondere Janna Smit, da mir die Zusammenarbeit mit ihr viel Spaß und Freude bereitet hat.

Vielen Dank auch an meine Familie, allen voran meiner Mutter, für die Liebe, Hilfe, Unterstützung und das Vertrauen, dass sie mir während meines gesamten Studiums entgegengebracht haben.

Mein Dank gilt auch meinem Ehemann, Simon Williams, der mich immer motiviert hat und auf den ich mich stets verlassen konnte.