

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

DISSERTATION

Der Einfluss noradrenerger Stimulation auf das Annäherungs- und
Vermeidungsverhalten von Patienten mit Major Depression
und früher Traumatisierung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Janna Mathilde Smit

aus Aurich

Datum der Promotion: 04. März 2022

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen eines DFG-geförderten Studienprojekts (KU3106/2-1) entstanden. Teilergebnisse dieser Arbeit sind bislang noch unveröffentlicht, wurden jedoch bereits als Manuskript unter dem Titel „Approach-avoidance tendencies in depression and childhood trauma: No effect of noradrenergic stimulation“ unter Beteiligung folgender Autoren beim Journal *Comprehensive Psychoneuroendocrinology* eingereicht:

Deuter, C. E., Smit, J., Kaczmarczyk, M., Wingenfeld, K. Otte, C. & Kuehl, L. K.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Abstract	VII
1 Einleitung	1
1.1 Annäherungs- und Vermeidungsverhalten	3
1.1.1 Definition und theoretische Modelle von Annäherung und Vermeidung	3
1.1.2 Neuronale Grundlagen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens	7
1.1.3 Messmethoden zur Erfassung von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen	10
1.2 Major Depression und Annäherungs- und Vermeidungsverhalten	12
1.2.1 Das Störungsbild der Major Depression	12
1.2.2 Beeinträchtigungen der Annäherungs- und Vermeidungsmotivation bei der Major Depression	14
1.2.3 Substrate veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen bei der Major Depression	17
1.3 Das Locus coeruleus-noradrenerge System und Annäherungs- und Vermeidungsverhalten	20
1.3.1 Die Physiologie der Stressreaktion	20
1.3.2 α_2 -noradrenerge Rezeptoren und ihre Beeinflussung durch Yohimbin	22
1.3.3 Noradrenerge Modulation des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens	27
1.4 Der Einfluss früher traumatischer Erfahrungen auf das noradrenerge System und sein Zusammenhang zur Major Depression	29
1.4.1 Definition der frühen Traumatisierung	29
1.4.2 Veränderungen des noradrenergen Systems bei früher Traumatisierung	30
1.4.3 Annäherungs- und Vermeidungsverhalten bei früher Traumatisierung	32
1.4.4 Frühe Traumatisierung als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung der Major Depression	33
1.5 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen	35
2 Material und Methoden	37
2.1 Studiendesign	37
2.2 Probanden	37
2.3 Untersuchungsmethoden	41
2.3.1 Untersuchung der depressiven Probandengruppe – Vorliegen einer Major Depression	41

2.3.2	Untersuchung der traumatisierten Probandengruppe – Vorliegen einer frühen Traumatisierung	43
2.3.3	Noradrenerge Stimulation durch Yohimbin	44
2.3.4	Manipulationscheck: Überprüfung der noradrenergen Stimulation	44
2.3.5	Weitere Verlaufsparameter – Erfassung der psychischen Befindlichkeit	45
2.3.6	Die Approach-Avoidance Task	46
2.4	Untersuchungsablauf	49
2.5	Statistische Auswertung	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Beschreibung der Stichprobe	52
3.2	Manipulationscheck: Physiologische Parameter	56
3.2.1	Blutdruck	56
3.2.2	Herzfrequenz	58
3.2.3	Speichel- α -Amylase	59
3.3	Psychische Befindlichkeit zum Zeitpunkt der Testungen	60
3.3.1	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)	60
3.3.2	State-Trait-Angstinventar (STAI-S)	61
3.4	Ergebnisse der Approach-Avoidance Task	63
3.4.1	Reaktionszeit	63
3.4.2	Antwortlatenz	65
3.4.3	Antwortrichtigkeit	66
4	Diskussion	69
4.1	Hypothesen	70
4.1.1	Hypothese I – Annäherungs- und Vermeidungsverhalten bei Patienten mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung	70
4.1.2	Hypothese II – Der Einfluss einer noradrenergen Stimulation auf Annäherungs- und Vermeidungstendenzen	78
5	Zusammenfassung und Ausblick	84
	Literaturverzeichnis	IX
	Eidesstattliche Versicherung	XXVII
	Lebenslauf	XXVIII
	Danksagung	XXIX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hirnregionen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens (modifiziert nach Lynch, 2006 / CC-BY 2.5)	8
Abbildung 2: Definition einer depressiven Episode / Episode einer Major Depression nach ICD-10 und DSM-V (angelehnt an Hegerl und Rupprecht, 2006)	13
Abbildung 3: Projektionen des Locus coeruleus-noradrenergen Systems (modifiziert nach Lynch, 2006 / CC-BY 2.5)	22
Abbildung 4: Veränderungen der Aktivität des LC-NA-Systems unter akutem und chronischem Stress (angelehnt an Goddard et al., 2010)	24
Abbildung 5: Allgemeiner Ablauf des Studienprojekts (eigene Darstellung)	39
Abbildung 6: Detaillierter Ablauf der Approach-Avoidance Task (modifiziert nach Ebner et al. 2010)	47
Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf eines Testungstages (eigene Darstellung)	50
Abbildung 8: Steigungsverlauf der mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf	57
Abbildung 9: Mittlere Herzfrequenzwerte aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf	58
Abbildung 10: Mittlere Konzentration der Speichel- α -Amylase aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf	59
Abbildung 11: Reaktionszeit aller Probandengruppen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen.....	64
Abbildung 12: Antwortlatenz aller Probandengruppen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	66
Abbildung 13: Antwortrichtigkeit aller Probandengruppen unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe	54
Tabelle 2: Subjektive psychische Befindlichkeit der Probanden unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	62
Tabelle 3: Performanz der Probandengruppen in der Approach-Avoidance Task unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen	68

Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin
AA	Approach-Avoidance
AAT	Approach-Avoidance Task
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACE	Adverse Childhood Experiences
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BAS	Behavioral Activation System, Behavioral Approach System
BDI-II	Beck Depression Inventory
BIS	Behavioral Inhibition System
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV, V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV bzw. V
EEG	Elektroenzephalographie
ELS	Early Life Stress
ETI	Early Trauma Inventory
FFS	Fight-Flight-System
FFFS	Fight-Flight-Freeze-System
FT	Frühe Traumatisierung
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HDRS ₁₇	Hamilton Depression Rating Scale
HF	Herzfrequenz
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausgabe 10
LC-NA	Locus coeruleus-noradrenerges System
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MD	Major Depression
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MDD	Major Depressive Disorder
MAO	Monoaminoxidase
mPFC	medialer Präfrontalkortex
MRT, fMRT	Magetresonanztomographie, funktionelle Magnetresonanztomographie

NA	Noradrenalin
NAcc	Nucleus accumbens
NAT	NA-Transporter
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
PFC	Präfrontaler Kortex
OFC	Orbitofrontalkortex
PET	Positronen-Emissionstomographie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PVN	Nucleus paraventricularis des Hypothalamus
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss (regional cerebral blood flow)
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
sAA	Speichel- α -Amylase
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
STAI-S	State-Trait Anxiety Inventory, State-Version
STAI-T	State-Trait Anxiety Inventory, Trait-Version
TSST	Trier Social Stress Test
VA	Nucleus ventralis anterior des Thalamus
vIPFC	ventrolateraler Präfrontalkortex
VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
WHO	World Health Organization
YLD	Years Lived with Disability

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is characterized by aberrant approach-avoidance tendencies and has been associated with alterations in the biological stress response systems. Adverse childhood experiences (ACE), such as physical and sexual abuse, are a major risk factor for the onset of MDD in later life, and related dysregulations in the stress systems as in the locus coeruleus noradrenergic system may be a possible mediating mechanism. Pathological upregulation of central inhibitory α_2 -receptors, which may lead to decreased central noradrenergic activity in depressed patients, could be responsible for a range of cognitive and behavioral impairments associated with MDD.

To investigate the connection between a dysregulation of central α_2 -receptors and aberrant approach-avoidance-tendencies in MDD and ACE, MDD patients and healthy participants with and without ACE (MDD+ / ACE+: $N = 27$, MDD+ / ACE-: $N = 26$, MDD- / ACE+: $N = 30$, MDD- / ACE-: $N = 48$) completed a computerized approach-avoidance paradigm after double-blind administration of the α_2 -receptor antagonist yohimbine versus placebo on two separate days. Reaction times, response latency, and response accuracy were taken as outcome measures of the approach-avoidance task (AAT). Blood pressure, heart rate, and saliva α -amylase were measured as indicators of noradrenergic activation.

After yohimbine administration, increased noradrenergic activity, measured by elevated blood pressure and α -amylase, was found across all groups. In the AAT, faster reaction times, shorter response latencies, and higher response accuracy were observed in the congruent condition across all groups, indicating the validity of the used paradigm. However, no differences in reaction time, response latency or accuracy could be observed among groups after yohimbine administration. In addition, there were no differences between groups in the placebo condition.

Noradrenergic stimulation with yohimbine did not affect or improve approach-avoidance tendencies in either of the groups. Furthermore, MDD patients and participants with ACE did not differ from healthy participants, irrespective of yohimbine administration. The presumed noradrenergic influence on motivational behavioral tendencies in depressed patients and healthy individuals with ACE could therefore not be confirmed.

However, given the substantial overlap between MDD, ACE, aberrant behavioral tendencies, and dysregulated physiological stress systems indicated by literature, the connection

between these factors should be further investigated, particularly taking into account the interaction of the individual stress regulation systems. Further research in this direction may contribute to a better understanding of the disease as well as the development of new, more targeted treatment concepts for the therapy of MDD.

Abstract

Die Major Depression (MD) geht mit veränderten Annäherungs- und Vermeidungstendenzen einher und wird mit Störungen der zentralen Stressregulation in Verbindung gebracht. Frühe traumatische Erfahrungen in Kindheit und Jugend (FT) wie körperlicher oder sexueller Missbrauch stellen dabei einen bedeutenden Risikofaktor für die spätere Entstehung einer MD dar. Eine vermittelnde Rolle spielt hier möglicherweise eine Dysregulation des Locus coeruleus-noradrenergen Systems. Diese führt im Rahmen der MD vermutlich durch eine pathologische Aufregulation zentraler, inhibitorischer α_2 -Rezeptoren zu einer Verminderung der zentralen noradrenergen Aktivität, die als mögliche Ursache für zahlreiche kognitive und verhaltensbezogene Beeinträchtigungen betrachtet wird.

Um den Zusammenhang zwischen einer Dysregulation zentraler α_2 -Adrenorezeptoren und veränderten Annäherungs- und Vermeidungstendenzen im Rahmen der MD und der FT zu untersuchen, absolvierten depressive Patienten und gesunde Probanden mit und ohne FT (MD+ / FT+: $N = 27$, MD+ / FT-: $N = 26$, MD- / FT+: $N = 30$, MD- / FT-: $N = 48$) nach doppelt-verblindeter Gabe des α_2 -Rezeptorantagonisten Yohimbin bzw. eines Placebos an zwei separaten Tagen ein computerbasiertes Approach-Avoidance-Paradigma, anhand dessen die automatischen Verhaltenstendenzen der Probanden erfasst wurden. Als Parameter für die Performanz der Probanden wurden Reaktionszeit, Antwortlatenz und Antwortrichtigkeit in der Approach-Avoidance Task (AAT) erhoben. Die noradrenerge Stimulation wurde anhand physiologischer Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz, und Speichel- α -Amylase) überprüft.

Nach Yohimbin-Applikation ließ sich anhand erhöhter Blutdruckwerte und einer Konzentrationssteigerung der Speichel- α -Amylase gruppenübergreifend eine erhöhte noradrenerge Aktivierung nachweisen. Als Nachweis für die Validität des genutzten Paradigmas konnten gruppenübergreifend kürzere Reaktions- und Antwortlatenzzeiten sowie eine höhere Antwortrichtigkeit in der kongruenten Testbedingung beobachtet werden. Gruppenübergreifend zeigten sich keine Veränderungen der Reaktionszeit, Antwortlatenz oder Antwortrichtigkeit nach Yohimbin-Gabe. Es konnten zudem weder unter Yohimbin- noch unter Placebo-Bedingungen Unterschiede zwischen den Probandengruppen nachgewiesen werden.

Die noradrenerge Stimulation durch Yohimbin führte zu keiner Veränderung bzw. Verbesserung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden. Darüber hinaus zeigten sich auch unabhängig von der Yohimbin-Gabe keine Unterschiede hinsichtlich der anhand

der AAT erhobenen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen zwischen den jeweiligen Gruppen. Der vermutete noradrenerge Einfluss auf die motivationalen Verhaltenstendenzen depressiver Patienten und gesunder Personen mit FT konnte demnach nicht bestätigt werden.

Aufgrund der zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Überschneidungen zwischen depressiven Erkrankungen, frühen traumatischen Erfahrungen, veränderten Verhaltenstendenzen und Dysregulationen der Stressphysiologie sollten dennoch mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren, insbesondere unter Berücksichtigung des Zusammenspiels der einzelnen Stressregulationssysteme, weiter erforscht werden. Zukünftige Ergebnisse könnten zu einem besseren Krankheitsverständnis sowie zur Etablierung neuer, gezielter Behandlungskonzepte für die Therapie der MD beitragen.

1 Einleitung

Depressionen gehören zu den häufigsten und folgenschwersten Erkrankungen weltweit (WHO, 2017). Sie können mit schwerwiegenden kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen, die oftmals auch nach Abklingen der akuten depressiven Symptomatik bestehen bleiben – dazu gehören neben Störungen der Gedächtnisleistung auch Störungen der Aufmerksamkeit, der Psychomotorik und der Exekutivfunktion (Gold, 2015, Perini et al., 2019), die sich unter anderem in Form eines veränderten Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens darstellen können (Seidel et al., 2010a, Radke et al., 2014, Trew, 2011). Typische Symptome der Major Depression (MD) wie Anhedonie, Interessenverlust und sozialer Rückzug können eine solche Beeinträchtigung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens widerspiegeln (Struijs et al., 2017) – veränderte Annäherungs- und Vermeidungstendenzen gelten jedoch nicht nur als Ausdruck der MD, sondern sind vermutlich auch an ihrer Entstehung und Aufrechterhaltung beteiligt (Bijttebier et al., 2009, Trew, 2011).

Die neurophysiologischen Systeme der Stressregulation, insbesondere das Locus coeruleus-noradrenerge System (LC-NA-System), sind sowohl für die Modulation emotionaler, kognitiver und verhaltensbezogener Prozesse als auch für die Ätiopathogenese der MD von Bedeutung (Gray and McNaughton, 2000, Goddard et al., 2010, Chrousos and Gold, 1992, Gold, 2015, Maletic et al., 2017). So konnten zentrale α_2 -Adrenorezeptoren, die über einen negativen Feedbackmechanismus die lokale Freisetzung von Noradrenalin (NA) insbesondere in den Hirnregionen verringern, denen eine Beteiligung an der Regulation motivationaler Verhaltens-tendenzen zugeschrieben wird (Gray and McNaughton, 2000, Wozniak et al., 2000), bei depressiven Patienten in pathologisch verstärkter Dichte und Sensitivität nachgewiesen werden und stellen somit eine mögliche Ursache für verschiedene im Rahmen der MD auftretende kognitive und verhaltensbezogene Beeinträchtigungen dar (García-Sevilla et al., 1981, Meana et al., 1992, Callado et al., 1998, Ordway et al., 2003, Rivero et al., 2014). Veränderungen im zentralen α_2 -noradrenergen System werden auch mit frühen traumatischen Erfahrungen in Kindheit und Jugend (FT) in Verbindung gebracht (z. B. körperliche und sexuelle Missbrauchserfahrungen), die zudem einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung psychischer Erkrankungen wie der MD darstellen (Chapman et al., 2004, Gutman and Nemeroff, 2003, Goddard et al., 2010, Saboory et al., 2020).

Eine Steigerung der zentralen NA-Konzentration durch Blockade zerebraler α_2 -Adrenorezeptoren scheint zum einen antidepressive Wirkungen zu vermitteln (Zhang et al., 2009) und darüber hinaus zu einer Verbesserung verschiedener kognitiver Prozesse zu führen; so konnten

in einigen Studien bereits Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses und der Gedächtniskonsolidierung durch noradrenerge Stimulation, u. a. durch Gabe des α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin, beobachtet werden (Chamberlain et al., 2006, Wingenfeld et al., 2013, Chamberlain and Robbins, 2013).

Der Einfluss einer noradrenergen Stimulation auf das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten von Patienten mit MD, insbesondere bei Vorliegen einer frühen Traumatisierung, ist hingegen noch nicht explizit untersucht worden und daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Neue Erkenntnisse können insbesondere in Hinblick auf diese vulnerable Patientengruppe zum weiteren Verständnis der neurophysiologischen Prozesse beitragen, die der MD zugrunde liegen, und möglicherweise gezielte, vermehrt auf diese Patientengruppe zugeschnittene Behandlungskonzepte anstoßen.

1.1 Annäherungs- und Vermeidungsverhalten

Im Folgenden sollen die theoretischen und neuroanatomischen Grundlagen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens erklärt und ein kurzer Überblick über die Methoden der Messung von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen gegeben werden.

Es sei vorgemerkt, dass die Begriffe „Annäherungs- und Vermeidungstendenzen“, „Annäherungs- und Vermeidungsmotivation“ und „Annäherungs- und Vermeidungsverhalten“ in der Literatur sehr uneinheitlich gebraucht werden – im Folgenden werden sie aus Gründen der besseren Übersicht einheitlich als „Annäherungs- und Vermeidungstendenzen“ bezeichnet.

1.1.1 Definition und theoretische Modelle von Annäherung und Vermeidung

Das Bestreben, sich angenehmen Reizen zuzuwenden und sich von unangenehmen Reizen zu distanzieren, wird als eine der fundamentalen Grundlagen menschlichen Verhaltens betrachtet (Elliot, 2008, Lewin, 1935). Diese Annäherungs- und Vermeidungstendenzen gelten als überlebenswichtige Anpassungsmechanismen: Die Tendenz, aversive, potentiell schädliche Stimuli zu meiden, wird vor allem dem Schutz vor unmittelbarer Gefahr zugeschrieben (Feltman and Elliot, 2012), während die Annäherung an positive Stimuli insbesondere der langfristigen Stärkung persönlicher Ressourcen physischer, intellektueller, sozialer und psychologischer Art dienen soll (Fredrickson, 2001, Lang and Bradley, 2013).

Dabei werden Annäherungs- und Vermeidungstendenzen nicht einheitlich definiert. Während beispielsweise emotionspsychologische Ansätze größtenteils davon ausgehen, dass annäherungs- und vermeidungsbezogene Handlungstendenzen durch spezifische Emotionen ausgelöst werden, betrachten motivationspsychologische Ansätze Annäherungs- und Vermeidungstendenzen als Folge der Wahrnehmung und Evaluation affektiver Stimuli, die wiederum zum Erleben von Emotionen führen kann (Frijda et al., 1986, Elliot, 2008, Elliot et al., 2013). Ihnen gemein ist jedoch die enge Verknüpfung von Emotion, Motivation, Kognition und Verhalten (Elliot et al., 2013).

Elliot (2008) bietet folgende Definition für Annäherungs- und Vermeidungstendenzen an: „Approach motivation may be defined as the energization of behavior by, or the direction of behavior towards, positive stimuli (objects, events, possibilities), whereas avoidance motivation may be defined as the energization of behavior by, or the direction of behavior away from, negative stimuli (objects, events, possibilities).“ Annäherungstendenzen werden dabei hauptsächlich mit positiven Emotionen (Freude, Hoffnung, Erleichterung), Vermeidungs-

tendenzen mit negativen Emotionen (Angst, Frustration) in Verbindung gesetzt (Lang and Bradley, 2008, Corr, 2013).

Als „positiv“ oder „appetitiv“ werden Reize definiert, die typischerweise Annäherungsbezogene Verhaltensweisen auslösen; „negative“ oder „aversive“ Stimuli bezeichnen Reize, auf die die überwiegende Mehrheit der Menschen mit Vermeidungsbezogenen Verhaltensweisen reagiert (Corr, 2013). Appetitive Reize werden auch als Belohnungsreize, aversive Stimuli als Bestrafungsreize bezeichnet (Corr, 2013). Dabei wird davon ausgegangen, dass eingehende Stimuli zunächst automatisch danach klassifiziert werden, ob sie angenehm (positiv; Belohnungswert) oder unangenehm (negativ; Bestrafungswert) sind – und zwar unmittelbar, unbewusst und ohne Absicht – und daraufhin entweder mit Annäherungs- oder Vermeidungstendenzen reagiert wird (Elliot, 2008, Brandstätter et al., 2018, Chen and Bargh, 1999). So konnten Chen und Bargh (1999) zeigen, dass Probanden auf Wörter mit positiver affektiver Valenz schneller mit annäherungsbezogenem Verhalten (das Ziehen eines Hebels zum Körper) und auf Wörter mit negativer affektiver Valenz schneller mit vermeidungsbezogenem Verhalten (Drücken des Hebels vom Körper weg) reagierten als unter Affekt-inkongruenten Bedingungen. Diese Ergebnisse konnten unter Verwendung verschiedener affektiv-positiver und -negativer Stimuli (z. B. Bilder von freundlichen und ärgerlichen Gesichtsausdrücken) repliziert werden und zeigten sich sogar dann, wenn die affektiven Stimuli nur subliminal präsentiert wurden (Marsh et al., 2005, Stins et al., 2011, Seidel et al., 2010b, Heuer et al., 2007, Alexopoulos and Ric, 2007). Als Erklärung für diesen sog. Kongruenzeffekt wird angenommen, dass die Kontrolle über automatische Verhaltenstendenzen in der inkongruenten Bedingung als aufwendiger Prozess längere Reaktionszeiten erfordert (Chen and Bargh, 1999, Kaldewaij et al., 2017).

Die Wahrnehmung und die automatische Bewertung affektiver Stimuli stellen demnach bedeutende Prozesse des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens dar (Elliot, 2008, Chen and Bargh, 1999). Diese Bewertungen finden auf unterschiedlichen Ebenen statt; sie beinhalten rudimentäre, exterozeptive Reflexbögen (z. B. den Lidschlagreflex oder das Zurückweichen von einem Schmerzreiz) sowie subkortikale und übergeordnete, kortikale Verarbeitungsprozesse, die in Zusammenarbeit der verschiedenen beteiligten neuronalen Strukturen abgestimmt und zu einer Handlungstendenz zusammengefügt werden (Lang and Bradley, 2013, Elliot et al., 2013).

Es gibt jedoch bemerkenswerte individuelle Unterschiede in der Reaktion auf positive und negative Stimuli, die vermutlich einerseits von individuellen, Annäherungs- und Vermeidungstendenzen beeinflussenden Persönlichkeitseigenschaften, und andererseits von Kontext

und Umgebung, in denen der Stimulus auftritt, abhängig sind (Corr, 2013). So ist bestimmtes Verhalten in einigen Situationen (bzw. unter bestimmten Umweltbedingungen) nicht möglich oder passend – beispielsweise mag das einfache Vermeiden eines bedrohlichen Stimulus in einer bestimmten Umgebung möglich sein, während andere Umgebungen eine andere Form defensiven Verhaltens, z. B. eine aktive Flucht- oder Kampfreaktion, erfordern (Corr, 2013). Dies gilt auch für den Kontext, in dem der Stimulus auftritt: So löst beispielsweise ein sich aggressiv verhaltender Vorgesetzter bei den meisten Menschen eine andere Reaktion aus als ein aggressiver Fremder (Corr, 2013). Einige Annäherungs- oder Vermeidungstendenzen werden demnach unterdrückt; es führt also nicht jede in der Folge der Stimulusevaluation entstehende Verhaltenstendenz zwangsläufig auch zu physisch ausgeführtem Verhalten (Corr, 2013, Elliot et al., 2013). Häufig müssen zudem verschiedene Stimuli und Verhaltensantworten gegeneinander abgewogen werden: Einige Stimuli lösen zugleich sowohl Annäherungs- als auch Vermeidungstendenzen aus, darüber hinaus werden häufig mehrere konkurrierende Stimuli zugleich wahrgenommen. Auch die Lösung dieser entstehenden Zielkonflikte bedarf demnach der sorgfältigen Abwägung möglicher Handlungsoptionen sowie ihrer positiven und negativen Konsequenzen, und dies unter Berücksichtigung aktueller Bedürfnisse und Kapazitäten (Aupperle and Paulus, 2010, Elliot et al., 2013).

In der Literatur wird disziplinübergreifend angenommen, dass diese affektiven Bewertungsprozesse durch übergeordnete, motivationale Annäherungs- und Vermeidungssysteme vermittelt werden, die neben der Verarbeitung affektiver Informationen auch Funktionen der Planung und Ausführung von Annäherungs- und Vermeidungsverhalten erfüllen und somit an der Entstehung annäherungs- und vermeidungsbezogener Handlungstendenzen beteiligt sind (Elliot, 2008, Elliot et al., 2013, Corr, 2013). Die verschiedenen Theorien variieren jedoch in einzelnen Punkten (Elliot et al., 2013).

Demnach werden Annäherungstendenzen durch als „Behavioral Activation System“ (Fowles, 1980, Cloninger, 1987) „Behavioral Approach System“ (Gray, 1982, 1987, 1990) oder „Behavioral Facilitation System“ (Depue and Collins, 1999) bezeichnete Annäherungssysteme reguliert (zumeist abgekürzt als „BAS“), während Vermeidungstendenzen der Regulation durch Vermeidungssysteme unterliegen, die als „Behavioral Inhibition System“, kurz „BIS“ (Cloninger, 1987, Gray, 1982, 1987, 1990) oder „Behavioral Withdrawal System“ (Davidson, 1984) bezeichnet werden (Carver, 2006). Die Aktivierung dieser Systeme geht mit einer erhöhten autonomen Aktivierung („Arousal“), einer gesteigerten Aufmerksamkeit und dem Erleben verschiedener Emotionen einher (Brandstätter et al., 2018). Aktivität bzw. Reagibilität dieser Systeme (BIS- und BAS-Sensitivität) gelten als relativ stabile Eigenschaften einer Person und

bedingen möglicherweise eine individuelle Vulnerabilität für verschiedene psychiatrische Erkrankungen (Brandstätter et al., 2018, Elliot and Thrash, 2010, Bijttebier et al., 2009).

Während zahlreiche Autoren die Existenz zweier Systeme postulieren – eines für Annäherungs- und eines für Vermeidungstendenzen (Carver, 2006) – unterscheidet Gray (1982, 2000) in seiner Theorie über Belohnungs- und Bestrafungssensibilität zwei vermeidungsbezogene Systeme: Das „Fight-Flight-Freeze-System“ (kurz: FFFS), aktiviert durch aversive Hinweisreize, initiiert vermeidungsbezogene Verhaltensweisen wie Flucht- und Erstarrungsreaktionen und vermittelt die Emotion Furcht; das Verhaltensinhibitionssystem („Behavioral Inhibition System“; BIS) wird aktiviert, wenn Annäherungs-Vermeidungs-Konflikte (sog. Zielkonflikte) wahrgenommen werden – es hemmt Verhalten, steigert Aufmerksamkeit und Explorationsverhalten im Sinne der Risikoanalyse und vermittelt die Emotion Angst (Gray and McNaughton, 2000, Elliot et al., 2013). Die ebenfalls mit der BIS-Aktivierung assoziierte selektive Aufmerksamkeitsausrichtung auf bedrohliche Reize und Mehrgewichtung affektiv negativer Informationen wird zudem als Ursache für die Entstehung eines kognitiven Bias betrachtet, der vermeidungsbezogenes Verhalten begünstigt und somit auch zukünftiges Verhalten beeinflusst (Gray and McNaughton, 2000, Brandstätter et al., 2018, Kimbrel et al., 2012). Eine Aktivierung des BIS bedingt folglich eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen zugunsten der Vermeidung (Gray and McNaughton, 2000). Dies entspricht der Vermutung, dass die motivationalen Systeme nicht nur an der Bewertung affektiver Stimuli beteiligt sind, sondern dass ihre Aktivierung darüber hinaus die Wahrnehmung und Bewertung affektiver Stimuli auf bedeutende Weise beeinflusst (Neumann, 2003).

Das Annäherungssystem („Behavioral Approach System“; BAS), das durch appetitive, Belohnung signalisierende Hinweisreize aktiviert wird und annäherungsbezogenes Verhalten und die positiven Emotionen Freude, Hoffnung und Erleichterung vermittelt, wird von Corr (2013) zusätzlich in weitere Subsysteme untergliedert, welche einzelne Prozesse des Annäherungsverhaltens vermitteln. So sind neben den zuvor ausführlich beschriebenen Prozessen der Stimuluswahrnehmung und -evaluation auch Prozesse der Handlungsplanung und -ausführung von großer Bedeutung (Corr, 2013).

Die Ausführungen Corrs verdeutlichen, dass an der Entstehung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens verschiedene, komplexe Subprozesse beteiligt sind – dies spiegelt sich auch in der Vielfalt neurologischer Strukturen wider, die mutmaßlich an seiner Vermittlung beteiligt sind. Diese stellen zwar nicht den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar, werden

im Folgenden jedoch detaillierter beschrieben, da sie für das Verständnis der jeweiligen Zusammenhänge zwischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen, der Dysregulation der zentralen Stressregulation und funktionellen und strukturellen zerebralen Veränderungen im Rahmen der MD und FT hilfreich sind.

1.1.2 Neuronale Grundlagen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens

Die Parallelen zwischen einfachen annäherungs- und vermeidungsbezogenen Verhaltens-tendenzen lassen darauf schließen, dass an ihrer Vermittlung größtenteils ähnliche Hirnstruk-turen beteiligt sind (Lang and Bradley, 2013).

Als Teil des BAS (Annäherungstendenz) beschreibt Gray (1970, 1977, 1983, 2000) – basierend auf umfangreichen tierexperimentellen Untersuchungen und Läsionsstudien – ver-schiedene kortikale und subkortikale Strukturen, darunter vor allem Teile des limbischen Sys-tems (Amygdala, Thalamus, Hippocampusformation mit Hippocampus, Septum, Subiculum und entorhinalem Kortex), der Präfrontalkortex (PFC), die Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und Nucleus accumbens (NAcc)) und die Lamina tecti (Gray and McNaughton, 2000). Auch das BIS (Vermeidungstendenz) umfasst mit Hippocampus, Subicu-lum, Gyrus dentatus, entorhinalem Kortex, Septum, den Corpora mammillaria und dem anteri-oren cingulären Kortex (ACC) große Teile des limbischen Systems (Gray, 1990). Als beteiligt gelten zudem ebenfalls der PFC, der Nucleus ventralis anterior des Thalamus (VA), der norad-renerge Locus coeruleus (LC) und die serotoninerge Raphe-Kerngruppe. Über Projektionen aus dem Subiculum zum NAcc steht das BIS zudem mit dem Striatum in Verbindung (Gray and McNaughton, 2000). Dem FFFS (Vermeidungstendenz) werden das periaquäduktale Grau des Mesencepalons, Gyrus cinguli, Amygdala und der mediale Hypothalamus zugeordnet (Gray and McNaughton, 2000, Trew, 2011).

Eine genauere Untersuchung der an der Entstehung von Annäherungs- und Vermeidungs-tendenzen beteiligten Strukturen sowie ihrer Funktion gelingt mithilfe neurologischer und bild-gebender Untersuchungsverfahren wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der funktionel-len Magnetresonanztomographie (fMRT). Auf diese Art konnten verschiedene, miteinander verbundene und einander teilweise überschneidende neuronale Schaltkreise identifiziert wer-den, die der Vermittlung von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen zugrunde liegen. Diese beziehen vorwiegend Teile des PFC, insbesondere Orbitofrontalkortex (OFC), ACC und den dorsolateralen PFC (dlPFC), Insula, Amygdala, Thalamus, Hippocampus und Basalganglien (insbesondere das ventrale Striatum) mit ein (Aupperle et al., 2015, Schlund et al., 2011, Spielberg et al., 2012a) – sie erfüllen Funktionen der Reizwahrnehmung und -evaluation, der

Handlungsabwägung und -planung, der Entscheidungsfindung sowie der Handlungsausführung und regulieren durch Abstimmung dieser Prozesse die Entstehung von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der beteiligten Hirnregionen.

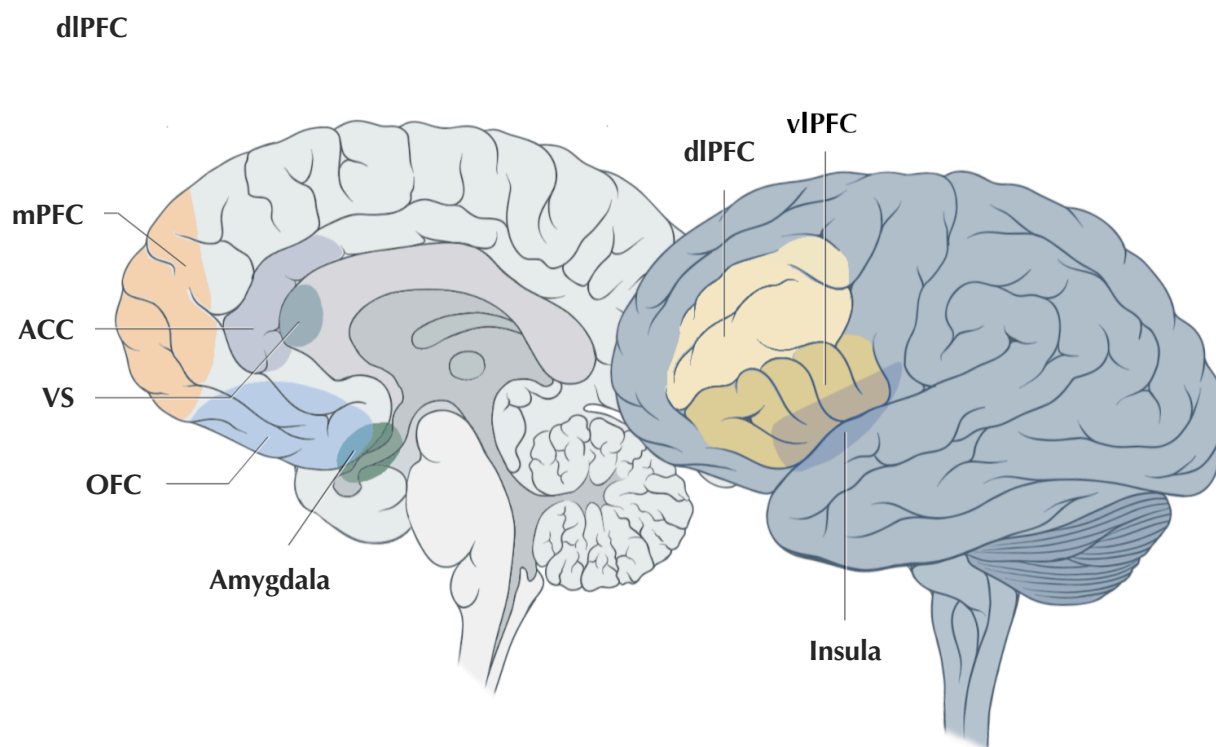


Abbildung 1 Hirnregionen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens (modifiziert nach Lynch, 2006 / CC-BY 2.5), Abkürzungen: Medialer präfrontaler Kortex (mPFC), anteriorer cingulärer Kortex (ACC), ventrales Striatum (VS), Orbitofrontalkortex (OFC), dorsolateraler präfrontaler Kortex (dlPFC), ventrolateraler präfrontaler Kortex (vlPFC)

Die Prozesse der Reizwahrnehmung und -evaluation sind eng miteinander verknüpft. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass bei der Wahrnehmung affektiver Stimuli (Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke oder emotionaler Szenen) ein Schaltkreis aus visuellem Kortex (v. a. fusiformer und Okzipitalkortex), Parietalkortex, Thalamus, OFC, ACC und Amygdala aktiviert wird (Sabatinelli et al., 2011). Amygdala und OFC sind dabei insbesondere für die Bewertung affektiver Stimuli von zentraler Bedeutung (Birbaumer and Schmidt, 2010). Die Amygdala wird durch saliente Stimuli (also sowohl negative als auch positive affektive Stimuli) aktiviert, deren Information sie über Thalamus und sensorische Kortexareale erhält, und gibt ihre verarbeitete Information hauptsächlich an OFC, ACC, Insula und das ventrale Striatum weiter (Aupperle and Paulus, 2010, Roth and Dicke, 2006).

Sie ist darüber hinaus in der Lage, die Wahrnehmung und Verarbeitung salienter Information zu modulieren, indem sie u. a. die kortikale Reizverarbeitung insbesondere neuartiger und negativ-valenter Stimuli in den sensorischen Kortexarealen steigert (Phillips et al., 2003, Phelps, 2006). Über ihre Verbindung zum Striatum vermittelt die Amygdala emotionale, habituelle Annäherungs- und Vermeidungstendenzen (hier werden implizite, automatische Annäherungs- und Vermeidungsreaktionen ausgewählt), die unter Abstimmung mit dem PFC entweder über Thalamus und den motorischen Kortex realisiert oder aber inhibiert werden (Birbaumer and Schmidt, 2010, Cunha et al., 2012, Kaldewajj et al., 2017).

Dabei unterliegt die Aktivität der Amygdala der Regulation durch verschiedene PFC-Regionen (Phelps, 2006, Hariri et al., 2000, Gold et al., 2015).

Der OFC bewertet wahrgenommene Stimuli nach ihrem subjektiven Belohnungs- oder Bestrafungswert – dazu integriert er relevante kognitive Informationen (Gedächtnisinformationen, Vorstellungen) in die Stimulusverarbeitung (Phillips et al., 2003, Birbaumer and Schmidt, 2010, Grabenhorst et al., 2008, McCabe et al., 2008, Aupperle and Paulus, 2010). Gemeinsam mit dem dlPFC und ACC ist er zudem an der Abwägung verschiedener Reizeigenschaften und Handlungsoptionen während der Stimulusverarbeitung beteiligt und übernimmt mit dem ACC Funktionen der Handlungskontrolle, insbesondere der Kontrolle kognitiver und emotionaler Handlungskonflikte (Aupperle and Paulus, 2010). OFC und ACC sind zudem an der Koordination und Integration eingehender Informationen aus den umliegenden Hirnregionen (v. a. aus Amygdala, Insula, Striatum und dlPFC) beteiligt und regulieren limbische Verhaltensantworten während der Verarbeitung sowohl annäherungs- als auch vermeidungsbezogener Stimuli (Brandstätter et al., 2018, Etkin et al., 2006, Aupperle et al., 2015). Über die Insula erhält der OFC dabei interozeptive Informationen (Wahrnehmungen und Vorhersagen viszeraler oder emotionaler Körperreaktionen), die ebenfalls in die Verhaltensabwägung integriert werden (Aupperle and Paulus, 2010).

Dem dorsalen ACC werden dabei Funktionen der Fehler- bzw. Konflikterkennung und -korrektur zugeschrieben (Botvinick, 2007, Rosenbloom et al., 2012, Aupperle et al., 2015, Etkin et al., 2006), während seine ventralen Anteile an der emotionalen Erwartungshaltung und Risikoabschätzung sowie der Belohnungs- und Bestrafungswahrnehmung beteiligt sind (Gehring and Willoughby, 2002, Shidara and Richmond, 2002, Roth and Dicke, 2006). ACC, PFC, OFC, Amygdala und Thalamus stehen in enger rückläufiger Verbindung (Roth and Dicke, 2006). An der Verarbeitung von Annäherungs-Vermeidungs-Konflikten und der Verhaltensinhibition sind zudem auch Teile des Hippocampus beteiligt (Loh et al., 2017, O'Neil et al., 2015).

Der dlPFC integriert die erhaltenen Informationen zur Reizvalenz in die Aufmerksamkeitsausrichtung und Handlungsplanung (Rorie and Newsome, 2005, Rosenbloom et al., 2012, Aupperle et al., 2015) – dabei wird die Aktivität des rechtsseitigen dlPFC insbesondere mit Vermeidungstendenzen, eine Aktivierung des linksseitigen dlPFC hingegen mit Annäherungstendenzen in Verbindung gebracht (Spielberg et al., 2012b, Harmon-Jones et al., 2010, Pizzagalli et al., 2005). Wie die Amygdala projizieren auch dlPFC, medialer PFC (mPFC), OFC und Hippocampus zum ventralen Striatum – über Verbindungen zum dorsalen Striatum, Pallidum, Hypothalamus und Thalamus sendet das ventrale Striatum schließlich Informationen an die assoziativen, prämotorischen und motorischen Areale des Frontalkortex, über welche die ausgewählten Bewegungsprogramme ausgeführt werden (Cunha et al., 2012).

Annäherungs- und vermeidungsbezogene Tendenzen werden demnach insbesondere durch die Amygdala und Regionen des PFC reguliert – dabei unterliegen die emotionalen, habituellen Verhaltenstendenzen der Amygdala der Kontrolle durch den PFC (Arnsten, 2015, Kaldewaj et al., 2017).

1.1.3 Messmethoden zur Erfassung von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen

Zur Messung der Tendenzen von Annäherung und Vermeidung wurden verschiedene Verfahren entwickelt, die von Selbstbericht-Fragebögen (Carver and White, 1994) und Verhaltensbeobachtungen (Chen and Bargh, 1999, De Houwer et al., 2001, Heuer et al., 2007, Reinecke et al., 2010) bis hin zu Messungen physiologischer Reaktionen wie der Stärke des Lidschlagreflexes (Lang et al., 1990) oder elektrophysiologischer Korrelate wie asymmetrischer zerebraler Aktivierungsmuster reichen (Harmon-Jones and Allen, 1997, Eder and Dignath, 2013).

In einem Großteil der Studien, die Annäherungs- und Vermeidungstendenzen im Kontext psychiatrischer Erkrankungen untersuchen, finden vorwiegend Selbstbericht-Methoden wie das BIS/BAS-Inventar von Carver und White (1994) Anwendung (z. B. Beavers and Meyer, 2002, Hundt et al., 2007, Pinto-Meza et al., 2006, Struijs et al., 2017). Diese erfassen individuelle Unterschiede in der Reaktivität der motivationalen Annäherungs- und Vermeidungssysteme (BIS, BAS), sind jedoch möglicherweise anfällig für sog. Anforderungsmerkmale; so kann die soziale Erwünschtheit bestimmter Antworten und die Bemühung der Versuchspersonen, ihr Verhalten an den von ihnen interpretierten Zweck des Experiments anzupassen, die Validität des Untersuchungsverfahrens einschränken (Struijs et al., 2017). Zudem sind sie als explizite Messinstrumente von den bewussten, subjektiven Wahrnehmungen der Versuchs-

personen abhängig – unbewusste, implizite Prozesse des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens werden hingegen nicht erfasst (Krieglmeyer and Deutsch, 2010, Fleurkens et al., 2018, Struijs et al., 2017).

Automatische Annäherungs- und Vermeidungstendenzen können mithilfe verschiedener computerbasierter Approach-Avoidance-Paradigmen (AA-Paradigmen) erfasst werden (Krieglmeyer and Deutsch, 2010). In verschiedenen Varianten der sog. Approach-Avoidance Task (AAT) reagieren Probanden beispielsweise mit dem Ziehen (zum Körper hin) oder Drücken (vom Körper weg) eines Hebels (Chen and Bargh, 1999) oder Joysticks (Heuer et al., 2007) auf positive und negative emotionale Stimuli. Diese AA-Paradigmen basieren u. a. auf den Erkenntnissen von Solarz (1960), der beobachten konnte, dass Probanden positiv-valente Stimuli (in diesem Fall Karten mit positiven Worten) schneller an sich heranzogen und negative Stimuli (Karten mit negativen Worten) schneller von sich wegschoben, als dies bei der umgekehrten, Affekt-inkongruenten Aufgabenstellung (Heranziehen negativer Wortkarten, Wegschieben positiver Wortkarten) der Fall war (Krieglmeyer and Deutsch, 2010). Dieser sog. Kongruenzeffekt zeigte sich auch in nachfolgenden Studien, die einen ähnlichen Versuchsaufbau nutzten – er wird darauf zurückgeführt, dass automatische Verhaltenstendenzen in der inkongruenten Bedingung stärker kontrolliert und inhibiert werden müssen, was sich in höheren Reaktionszeiten im Vergleich zu der kongruenten Bedingung widerspiegelt (Chen and Bargh, 1999, Heuer et al., 2007, Kaldewaij et al., 2017).

In den verschiedenen Varianten der AAT wird die Vermittlung zwischen automatischen, affektiven Stimulusantworten und instrumentellem Verhalten getestet: Sie besteht aus einem Affekt-kongruenten Aufgabenteil, in dem die Probanden annähernde Bewegungen an positive Stimuli machen und mit vermeidenden Bewegungen auf negative Stimuli reagieren, sowie einem Affekt-inkongruenten Teil mit exakt umgekehrter Bedingung (Annäherung an negativ-valente Stimuli, Vermeidung positiv-valenter Stimuli) (Kaldewaij et al., 2017).

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde die von De Houwer et al. (2001) entwickelte „Manikin-Task“ zur Erfassung automatischer Annäherungs- und Vermeidungstendenzen verwendet. Bei diesem gut validierten und in zahlreichen Studien genutzten AA-Paradigma bewegen die Probanden eine auf dem Bildschirm erscheinende „Manikin“-Figur durch Tastendruck entweder auf einen in der Bildschirmmitte erscheinenden emotionalen Stimulus (z. B. Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke) zu oder von ihm weg; dabei werden Antwortrichtigkeit, Reaktionszeit und Antwortlatenz erhoben (De Houwer et al., 2001, Krieglmeyer and Deutsch, 2010).

1.2 Major Depression und Annäherungs- und Vermeidungsverhalten

Nachdem die theoretischen und neuroanatomischen Grundlagen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens in den vorherigen Kapiteln dargestellt wurden, soll in diesem Kapitel die Bedeutung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens im Kontext der MD erläutert werden. Nach einer Beschreibung des Störungsbildes der MD wird der Zusammenhang zu Beeinträchtigungen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens anhand der aktuellen Datenlage unter Berücksichtigung korrelierender neurophysiologischer und -anatomischer Substrate erklärt.

1.2.1 Das Störungsbild der Major Depression

Aufgrund ihrer typischen Symptomatik, die insbesondere durch eine phasenhafte Beeinträchtigung der Stimmung, der Interessen und des Freudempfindens gekennzeichnet ist, wird die MD zu den affektiven Störungen bzw. zu den sogenannten „Mood Disorders“ gezählt (Berger et al., 2015). Anhand zweier gängiger Klassifikationssysteme – dem DSM-V der American Psychiatric Association (2013) und der ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1991) – lässt sich die MD auf dem Boden der Kategorien Symptomatologie, Schweregrad, Krankheitsdauer und Rückfallrisiko von weiteren depressiven sowie anderen affektiven Störungen abgrenzen (Berger et al., 2015). Abbildung 2 zeigt die Diagnosekriterien einer depressiven Episode nach ICD-10 und DSM-V im Vergleich.

Die MD gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. 2015 schätzte die WHO die Anzahl an einer Depression erkrankter Menschen global auf 322 Millionen – rund 4,4% der Weltbevölkerung und 18,4% mehr als noch zehn Jahre zuvor (WHO, 2017). Auch wenn die Zunahme der Prävalenz hauptsächlich auf die wachsende Weltbevölkerung und ihre sich ändernde Altersstruktur zurückgeführt wird, ist die zunehmende Bedeutung depressiver Erkrankungen aufgrund ihrer gravierenden individuellen und gesellschaftlichen Folgen unumstritten: Sie gehören zu den von der *Global Burden of Disease Study* (2017) ermittelten Hauptverursachern durch Krankheit beeinträchtigter Lebensjahre („Years Lived With Disability“, YLD) und werden von der WHO als die am stärksten zur globalen gesundheitlichen Beeinträchtigung beitragenden Erkrankungen eingestuft (James et al., 2018, WHO, 2017).

Diagnosekriterien einer depressiven Episode		
	ICD-10	DSM-V
Hauptkriterien	Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Symptome über mindestens 2 Wochen : <ul style="list-style-type: none"> – Depressive Stimmung – Interessenverlust oder Verlust der Freude – Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit 	Vorliegen von mindestens 1 der folgenden Symptome über mindestens 2 Wochen : <ul style="list-style-type: none"> – Depressive Stimmung – Interessenverlust oder Verlust der Freude
erforderliche Symptome	Mindestens 1 weiteres Symptom:	Mindestens 1 weiteres Symptom:
weitere Symptome	<ul style="list-style-type: none"> – verminderte Denk-, Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit – vermindertes Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl – Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit – negative und pessimistische Zukunftsperspektiven – wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu selbstverletzendem oder suizidalem Verhalten – psychomotorische Unruhe (selbst- oder fremdbeurteilt) – Schlafstörungen – Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (einhergehend mit Gewichtsveränderung) 	<ul style="list-style-type: none"> – deutlicher Gewichts- oder Appetitverlust, Gewichtszunahme oder gesteigerter Appetit – Schlafstörungen – psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (Fremdbeurteilung) – Müdigkeit oder Antriebslosigkeit – Gefühl der Wertlosigkeit, Schuldgefühle – Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten – verminderte Denk-, Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit
Schweregrade	<p>Leicht: mindestens 2 Haupt- und 2 Zusatzsymptome</p> <p>Mittel: mindestens 2 Haupt- und 3 - 4 Zusatzsymptome</p> <p>Schwer: 3 Haupt- und mindestens 4 Zusatzsymptome</p>	
Ausschlusskriterien	nicht substanzinduziert oder organisch bedingt	nicht substanzinduziert oder organisch bedingt

Abbildung 2 Definition einer depressiven Episode / Episode einer Major Depression nach ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation et al., 1991) und DSM-V (American Psychiatric Association, 2013), angelehnt an Hegerl und Rupprecht, 2006

In Deutschland liegt die 12-Monats-Prävalenz für eine MD bei 7,4%, die Lebenszeitprävalenz beträgt 11,6% (Bretschneider et al., 2018, Busch et al., 2013). Auch wenn in Deutschland aufgrund gleichbleibender Prävalenzen kaum von einer epidemischen Ausbreitung der MD gesprochen werden kann (Bretschneider et al., 2018), nehmen die Zahlen depressionsbedingter Krankschreibungen und Frühverrentung stetig zu – so sind die Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von Depressionen seit Beginn der 2000er Jahre um mehr als das Dreifache gestiegen (Thom et al., 2019, Nubel et al., 2019).

Die MD kann in jedem Lebensalter unabhängig von Geschlecht und sozioökonomischem Status auftreten. Die Hälfte der Betroffenen erkrankt bereits vor dem 31. Lebensjahr erstmalig an einer MD, Frauen sind zudem doppelt so häufig betroffen wie Männer; die Ursachen hierfür (diskutiert werden neben dem Einfluss von Sexualhormonen vor allem psychosoziale und intrapsychische Faktoren (Kuehner, 2003)) sind bislang jedoch unzureichend geklärt (Berger et al., 2015, Jacobi et al., 2004, Jacobi et al., 2014). Depressive Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher – das Vorliegen einer MD steigert nicht nur das Erkrankungsrisiko für diverse somatische Krankheiten, darunter Herz-Kreislaufkrankungen, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Krebserkrankungen (Otte et al., 2016) sondern auch das Risiko, an diesen zu versterben (Frasure-Smith et al., 1993, Joukamaa et al., 2001). Die erhöhte Sterblichkeit steht zudem mit der erhöhten Suizidrate Depressiver in Zusammenhang: Das Suizidrisiko bei Betroffenen mit MD ist im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung um 20% erhöht (Harris and Barraclough, 1997).

1.2.2 Beeinträchtigungen der Annäherungs- und Vermeidungsmotivation bei der Major Depression

Die Rolle eines beeinträchtigten Annäherungsverhaltens und gesteigerter Vermeidungstendenzen in der Entstehung und Aufrechterhaltung der MD wird seit geraumer Zeit diskutiert (Ferster, 1973, Lewinsohn, 1974, Hopko et al., 2003, Dimidjian et al., 2008, Trew, 2011).

So lässt sich möglicherweise eine Vielzahl der Symptome, die im Rahmen der MD auftreten können, auf Defizite der Annäherungsmotivation zurückführen (Trew, 2011). Hoffnungslosigkeit, Anhedonie, Appetitverlust, Antriebslosigkeit und psychomotorische Hemmung können die Folge eines mit der MD assoziierten Mangels an Belohnungserfahrungen sein – so berichten depressive Patienten über weniger positive Erfahrungen, zeigen eine geringere Belohnungserwartung in Bezug auf zukünftige Ereignisse, ein geringeres Ansprechen auf appetitive und verstärkende Reize sowie eine verminderte Belohnungssensitivität (Hopko et al.,

2003, Hopko and Mullane, 2008, Hundt et al., 2007, Pinto-Meza et al., 2006, Fowles, 1988, Trew, 2011). Depressive Patienten scheinen zudem empfänglicher für aversive Stimuli (z. B. bedrohliche oder negative Wörter; traurige und ärgerliche Gesichtsausdrücke) zu sein, neutrale Gesichtsausdrücke häufiger negativ zu interpretieren und mit stärkerem, negativem Affekt auf diese zu reagieren; sie zeigen darüber hinaus eine gesteigerte Erinnerungsfähigkeit für negative Reize und Ereignisse sowie Schwierigkeiten dabei, sich von aversiven Stimuli abzuwenden (Bradley et al., 1997, Gotlib et al., 2004, Dalgleish and Watts, 1990, Lewinsohn, 1974, Trew, 2011, Gollan et al., 2008, Seidel et al., 2010a). Dieser negative Aufmerksamkeits-, Interpretations- und Erinnerungs-Bias trägt vermutlich zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit vermeidungsbezogener Verhaltensweisen und – im Zusammenspiel mit einer verminderten Annäherungstendenz – zu einem verringerten Erleben positiver, insbesondere sozialer Erfahrungen bei (Lewinsohn, 1974, Trew, 2011, Leppänen, 2006, Seidel et al., 2010a).

Wie in den Kapiteln 1.1.1 und 1.1.2 beschrieben gelten übergeordnete, motivationale Annäherungs- („Behavioral Activation System“, „Behavioral Approach System“, kurz: BAS) und Vermeidungssysteme („Behavioral Inhibition System“, kurz: BIS; „Fight-Flight-Freeze-System“, kurz: FFFS) als Regulatoren des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens (Gray, 1982, Gray and McNaughton, 2000, Pickering and Gray, 1999, Bijttebier et al., 2009, Corr, 2004). Es wird davon ausgegangen, dass individuelle Unterschiede in der Sensitivität bzw. Reagibilität dieser Motivationssysteme für die Krankheitsentstehung und den Verlauf verschiedener psychiatrischer Erkrankungen wie der MD von Bedeutung sind (Pickering and Gray, 1999, Bijttebier et al., 2009, Trew, 2011). Die Sensitivität dieser Systeme wurde in zahlreichen Studien anhand verschiedener Fragebögen wie dem BIS/BAS-Inventar (Carver and White, 1994) erfasst und auf ihren Zusammenhang mit mehreren psychiatrischen Erkrankungen hin untersucht.

Eine gesteigerte Sensitivität des BAS, welche auf erhöhte Annäherungstendenzen hinweist, konnte unter anderem bei Substanzmissbrauch und Abhängigkeit (Johnson et al., 2003), bipolar-affektiven Störungen, hyperaktiv-impulsiven Symptomen bei ADHS und Bulimia nervosa beobachtet werden, während sich eine verminderte BAS-Sensitivität – ein Hinweis auf eine reduzierte Annäherungstendenz – insbesondere bei depressiven Erkrankungen zeigte (Bijttebier et al., 2009, Trew, 2011). Depressive Erkrankungen konnten neben Angststörungen, Anorexie und Schizophrenie zudem mit einer erhöhten Sensitivität des BIS in Zusammenhang gebracht werden, die auf gesteigerte Vermeidungstendenzen hindeutet; eine auf eine reduzierte Vermeidungstendenz hinweisende verminderte BIS-Sensitivität zeigte sich bei primärer Psychopathie (Trew, 2011).

Die Vermutung, dass sowohl verminderte Annäherungs- als auch gesteigerte Vermeidungstendenzen für die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Symptome von Bedeutung sind, konnte insbesondere in Hinblick auf die Bedeutung verminderter Annäherungstendenzen durch mehrere Autoren bekräftigt werden.

In verschiedenen Studien wiesen depressive Patientengruppen signifikant niedrigere BAS-Niveaus im Vergleich zur nicht-depressiven Kontrollgruppe auf (Kasch et al., 2002, Pinto-Meza et al., 2006); in Bevölkerungsstichproben zeigte sich zudem eine negative Korrelation zwischen BAS-Sensitivität und dem Auftreten depressiver Symptome (Beevers and Meyer, 2002, Coplan et al., 2006, Hundt et al., 2007, Jones and Day, 2008, Kimbrel et al., 2007, Bijttebier et al., 2009). Eine verminderte BAS-Sensitivität konnte zudem mit dem Fortbestehen depressiver Symptome über einen Zeitraum von 6 bis 8 Monaten in Verbindung gebracht werden (Kasch et al., 2002, Campbell-Sills et al., 2004, McFarland et al., 2006) und scheint somit nicht nur ein Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung depressiver Erkrankungen zu sein, sondern auch ein möglicher Prädiktor für Schwere und Verlauf der Erkrankung (Bijttebier et al., 2009). Darüber hinaus zeigten auf Verhaltensaktivierung („Behavioral Activation“) fokussierte Behandlungsversuche, in denen depressive Patienten vermehrt positiven Aktivitäten ausgesetzt waren, um Verhaltensmuster verminderter Annäherung aufzuheben, eine gute Wirksamkeit sowohl in der Therapie als auch in der Rezidivprophylaxe depressiver Episoden (Jacobson et al., 1996, Fava et al., 1998, Bijttebier et al., 2009).

Zahlreiche Daten deuten ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Depressionen und gesteigerten Vermeidungstendenzen hin. Während eine gesteigerte BIS-Sensitivität zunächst allein mit Angststörungen in Verbindung gebracht wurde, konnte in zahlreichen Studien auch ein Zusammenhang mit depressiven Symptomen nachgewiesen werden (Beevers and Meyer, 2002, Campbell-Sills et al., 2004, Coplan et al., 2006, Hundt et al., 2007, Johnson et al., 2003, Kasch et al., 2002, Pinto-Meza et al., 2006, Bijttebier et al., 2009). Anders als die verminderte Reagibilität des BAS, die ein für depressive Erkrankungen spezifischer, „State“-unabhängiger Vulnerabilitätsfaktor zu sein scheint und auch remittierte Patienten von gesunden Kontrollprobanden unterscheidet (Pinto-Meza et al., 2006), ist die Überaktivität des BIS jedoch eher als gemeinsamer, „State“-abhängiger Faktor für Angsterkrankungen und Depressionen zu betrachten (Bijttebier et al., 2009).

Verschiedene Studien – wenn auch in bisher deutlich geringerer Zahl – untersuchten zudem anhand verschiedener AA-Paradigmen Veränderungen automatischer Annäherungs- und Vermeidungstendenzen im Kontext psychiatrischer Erkrankungen. Hier zeigten sich

gesteigerte automatische Annäherungstendenzen insbesondere bei Substanzmissbrauch und Abhängigkeit sowie bei Impulskontrollstörungen; verminderte Annäherungstendenzen konnten bei depressiven Erkrankungen nachgewiesen werden, gesteigerte Vermeidungstendenzen zeigten sich bei depressiven Erkrankungen und Angststörungen (Loijen et al., 2020).

Studien, die anhand verschiedener AA-Paradigmen implizite Annäherungs- und Vermeidungstendenzen Depressiver bei der Präsentation emotionaler Gesichtsausdrücke untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Seidel et al., 2010a, Derntl et al., 2011, Radke et al., 2014). Seidel et al. (2010a) konnten bei Patienten mit MD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in der Reaktion auf verärgerte Gesichtsausdrücke verstärkte automatische Vermeidungstendenzen beobachten, die auf eine gesteigerte Reaktivität des BIS hinweisen; die MD-Patienten schätzten ihre Vermeidungstendenzen in einer zusätzlichen expliziten Bewertungsaufgabe subjektiv jedoch deutlich stärker ein, was Seidel et al. auf den mit der MD assoziierten Wahrnehmungs- und Interpretations-Bias zurückführten. Radke et al. (2014) hingegen konnten bei Patienten mit MD zwar keinerlei dominante automatische Verhaltenstendenzen nachweisen, beobachteten aber dennoch dysfunktionale Verhaltensmuster: Während gesunde Probanden wie erwartet auf fröhliche Gesichter mit Annäherungs- und auf negative Gesichtsausdrücke mit Vermeidungsverhalten reagierten (sog. Kongruenzeffekt), reagierten MD-Patienten auf alle Gesichtsausdrücke gleich; zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Annäherungstendenzen und depressiver Symptomatik.

1.2.3 Substrate veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen bei der Major Depression

Übereinstimmend konnten verschiedene neurophysiologische Substrate nachgewiesen werden, die auf einen Zusammenhang zwischen Annäherungsdefiziten, verstärkten Vermeidungstendenzen und Depressionen hindeuten. Sie stellen jedoch nicht den Schwerpunkt dieser Arbeit dar und werden im vorliegenden Untersuchungsdesign nicht erfasst; daher erfolgt an dieser Stelle der Übersicht halber lediglich eine kurze Beschreibung.

In mehreren Studien konnte eine im Vergleich zur Gegenseite stärkere rechtsseitige frontale kortikale Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) sowohl mit depressiven Symptomen (Jacobs and Snyder, 1996, Schaffer et al., 1983) als auch mit einer gesteigerten Vermeidungstendenz (Sutton and Davidson, 1997) und negativem Affekt (Tomarken et al., 1992) in Verbindung gebracht werden. Diese frontale Aktivierungsasymmetrie war auch nach Remission der akuten depressiven Symptomatik nachweisbar (Henriques and Davidson, 1990, Harmon-Jones

et al., 2010). Nach Ergebnissen verschiedener EEG-Studien spiegelt eine gesteigerte Aktivität in linksfrontalen kortikalen Hirnregionen eine Aktivierung von Prozessen der Annäherungsmotivation wider, während eine gesteigerte rechtsfrontale kortikale Aktivität mit Prozessen der Vermeidungsmotivation in Verbindung gebracht wird (Sutton and Davidson, 1997, Harmon-Jones and Allen, 1997, Amodio et al., 2008, Coan and Allen, 2004).

Auch zahlreiche Studien, die mittels verschiedener Positronen-Emissionstomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie-Verfahren (SPECT) anhand des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und des Glucosemetabolismus neuronale Aktivitätsmuster bei depressiven Patienten untersuchten, konnten bei Patienten mit Depression einen relativen linkshemisphärischen zerebralen Hypometabolismus (Martinot et al., 1990) bzw. eine relative linkshemisphärische zerebrale Hypoperfusion (Delvenne et al., 1990, Mathew et al., 1980, Yazici et al., 1992), insbesondere des ACC und des dlPFC nachweisen (Bench et al., 1992, 1993).

Übereinstimmend konnte in mehreren fMRT-Studien die Aktivierung des linken dlPFC mit Annäherungstendenzen und eine Aktivierung des rechtsseitigen dlPFC mit Tendenzen der Vermeidung in Verbindung gebracht werden (Spielberg et al., 2012a, 2012b, Spielberg et al., 2011). Depressive Patienten wiesen in eben diesen Hirnregionen veränderte Aktivitätsmuster auf: Der linksseitige dlPFC zeigte bei ihnen eine verminderte Aktivität, während eine Überaktivität des rechten dlPFC beschrieben wurde (Grimm et al., 2008).

Dougherty & Rauch (1997) konnten bei depressiven Patienten zudem einen Hypometabolismus sowie auf Läsionen der weißen Substanz hindeutende fokale Hyperintensitäten in den Basalganglien nachweisen, deren Aktivierung ebenfalls mit Prozessen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens in Verbindung steht (Cunha et al., 2012, Trew, 2011). Depressionen konnten zudem mit einer Volumenreduktion des Nucleus caudatus und NAcc in Verbindung gebracht werden, welche an der Selektion und Planung motorischer Antworten auf annäherungs- und vermeidungsbezogene Stimuli beteiligt sind (Drevets, 2000, 2001, Cunha et al., 2012). Bei MD-Patienten konnte zudem ein vermindertes Volumen des Hippocampus festgestellt werden, dem eine Funktion in annäherungs- und vermeidungsbezogenen Entscheidungsfindungsprozessen zugeschrieben wird (O'Neil et al., 2015, Roddy et al., 2019). Zudem zeigte sich bei depressiven Patienten in verschiedenen Studien eine Überaktivität und Volumenzunahme der Amygdala, die ebenfalls als wichtige Struktur für die Entstehung motivationaler Verhaltenstendenzen, insbesondere für Prozesse der Vermeidungsmotivation, gilt (Davidson et al., 2009, Drevets, 2000, 2001). Es wird diskutiert, dass die Überaktivität der Amygdala an der Entstehung des mit der MD assoziierten negativen kognitiven Bias beteiligt ist, der zu einer

Steigerung der Reizsalienz, einer vermehrten Wahrnehmung und negativeren Evaluation affektiver Reize, einer stärkeren Erinnerungsfähigkeit negativer Ereignisse und einer Zunahme der allgemeinen Ängstlichkeit führt (Davidson et al., 2009, Trew, 2011).

Diese Ergebnisse bekräftigen die Vermutung, dass funktionelle und strukturelle Veränderungen verschiedener kortikaler und subkortikaler Hirnregionen eine Dysregulation der Annäherungs- und Vermeidungstendenz bedingen, die einerseits einen Vulnerabilitätsfaktor für das Auftreten depressiver Erkrankungen darstellt und darüber hinaus an der Aufrechterhaltung depressiver Symptome beteiligt ist (Harmon-Jones et al., 2010, Davidson, 1998).

1.3 Das Locus coeruleus-noradrenerge System und Annäherungs- und Vermeidungsverhalten

Annäherungs- und Vermeidungstendenzen können auf verschiedenen Ebenen durch das LC-NA-System moduliert werden, das unter anderem eine wichtige Rolle in der Vermittlung und Regulation der physiologischen Stressantwort spielt und dessen Dysregulation mit der Entstehung der MD in Verbindung gebracht wird (Sara, 2009, Goddard et al., 2010, Gold, 2015). Zur Übersicht werden zunächst Aufbau und Funktionsweise der physiologischen Stressreaktion mit dem Fokus auf das LC-NA-System und die α_2 -noradrenergen Rezeptoren dargestellt. Veränderungen dieser Rezeptoren im Rahmen der MD, ihre Beeinflussung durch den α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin und die noradrenerge Modulation der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen werden im Anschluss erläutert.

1.3.1 Die Physiologie der Stressreaktion

Die physiologische Stressreaktion des menschlichen Organismus wird maßgeblich durch zwei Stressachsen reguliert: Das LC-NA-System, das mithilfe der Katecholamine NA und Adrenalin (A) vornehmlich die unmittelbare, kurzfristige Stressantwort vermittelt, und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA), die darüber hinaus insbesondere für die Antwort auf längerfristigen Stress von Bedeutung ist (Murison, 2016). Gemeinsam koordinieren beide Achsen die endokrinen und kognitiven Prozesse der Stressantwort (Valentino and Van Bockstaele, 2008).

Exogene und endogene Stressoren – dies können verschiedenste körperliche und psychische Belastungen wie Verletzungen, Lärm, neuartige Situationen, soziale Konflikte oder aversive Gefühle wie Angst oder Schmerz sein – aktivieren beide Stressachsen, die über positive Feedbackschleifen miteinander in Verbindung stehen, annähernd simultan (Rensing et al., 2005, Tsigos et al., 2000, Murison, 2016). Dies bedingt einerseits die zentrale, synaptische Freisetzung von NA durch vorwiegend im LC lokalisierte noradrenerge Neurone, die periphere Freisetzung von NA und A aus dem sympathisch aktivierten Nebennierenmark (NNM) und andererseits die Ausschüttung des Signalpeptids Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus (Rensing et al., 2005, Birbaumer and Schmidt, 2010).

Während die periphere A- und NA-Freisetzung über spezifische Rezeptoren an den jeweiligen Effektororganen vorrangig zur Steigerung von Herz- (HF) und Atemfrequenz (AF), Blutdruck (RR), Muskelaktivität und Energiebereitstellung führt (Birbaumer and Schmidt,

2010), sorgt die erhöhte zentrale NA-Konzentration u. a. über die Aktivierung der Amygdala und eine Hemmung des PFC für die Anpassung kognitiver, emotionaler und verhaltensbezogener Prozesse (Charmandari et al., 2005). Hierzu zählen eine gesteigerte Erregung („Arousal“), gerichtete Aufmerksamkeit und verstärkte Reizverarbeitung sowie eine moderate Angstempfindung (Chrousos and Gold, 1992, Gold, 2015, Murison, 2016). Die Freisetzung des Hypothalamus-Hormons CRH stimuliert die hypophysäre Synthese und Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), welches wiederum für die Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol aus der Nebennierenrinde (NNR) sorgt (Murison, 2016). Da das freigesetzte Cortisol hauptsächlich über die Bindung von M- und G-Rezeptoren als Transkriptionsfaktor die Genexpression seiner Zielzellen beeinflusst, setzen seine Wirkungen (Energiebereitstellung durch Steigerung des Kohlenhydrat-, Protein und Fettstoffwechsels, Immunsuppression, Steigerung der Blutgerinnung) im Vergleich zur Katecholaminwirkung jedoch verzögert ein (Murison, 2016).

In seiner Funktion als Neurotransmitter trägt CRH zudem zur Aktivierung des LC bei und moduliert somit die zentrale NA-Freisetzung (Chrousos and Gold, 1992, Valentino and Van Bockstaele, 2008). NA wirkt wiederum als Stimulus für die CRH-Sekretion im PVN; somit stehen beide Achsen über einen wechselseitigen positiven Feedbackmechanismus miteinander in Verbindung (Chrousos and Gold, 1992, Tsigos et al., 2000, Charmandari et al., 2005). Endogene Opioide tragen dabei vermutlich über einen negativen Feedbackmechanismus zur physiologischen Beendigung der LC-Aktivierung nach Bewältigung des Stressors bei (Curtis et al., 2001, Curtis et al., 2012). An der Regulation der Stressantwort sind auch Hippocampus und PFC beteiligt, die hemmend auf die HHNA-Aktivität wirken, während die Amygdala sowohl auf die HHNA als auch auf das LC-NA-System einen stimulierenden Einfluss ausübt (Jacobson and Sapolsky, 1991, Barry et al., 2017).

Im LC des Hirnstamms entspringen mehr als die Hälfte aller noradrenergen Neurone des zentralen Nervensystems; er ist der Hauptort der zentralen NA-Synthese und verfügt über weitreichende Projektionen, die ihn mit nahezu allen Hirnregionen und dem Rückenmark verbinden (Arnsten, 2009, Roth and Dicke, 2006). Die NA-Freisetzung aus Efferenzen des LC moduliert eine Vielzahl kognitiver und affektiver Prozesse; so nimmt der LC Einfluss auf Lern-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse, die sensorische Reizverarbeitung und die Verhaltensregulation (Berridge and Waterhouse, 2003, Sara, 2009).

Für die Modulation von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen sind hierbei insbesondere Projektionen aus den dorsalen Anteilen des LC zu frontalen kortikalen Regionen wie

dem PFC und ACC sowie zu Thalamus, Amygdala, Septum und Hippocampus von Bedeutung (Arnsten, 2009, Sara, 2009, Roth and Dicke, 2006); Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der noradrenergen LC-Projektionen.

Eine Dysregulation des LC-NA-Systems scheint unter anderem an der Entstehung der MD beteiligt zu sein und wird auch mit der FT in Verbindung gebracht (Berridge and Waterhouse, 2003, Sara, 2009, Seki et al., 2018, Wang et al., 2017).

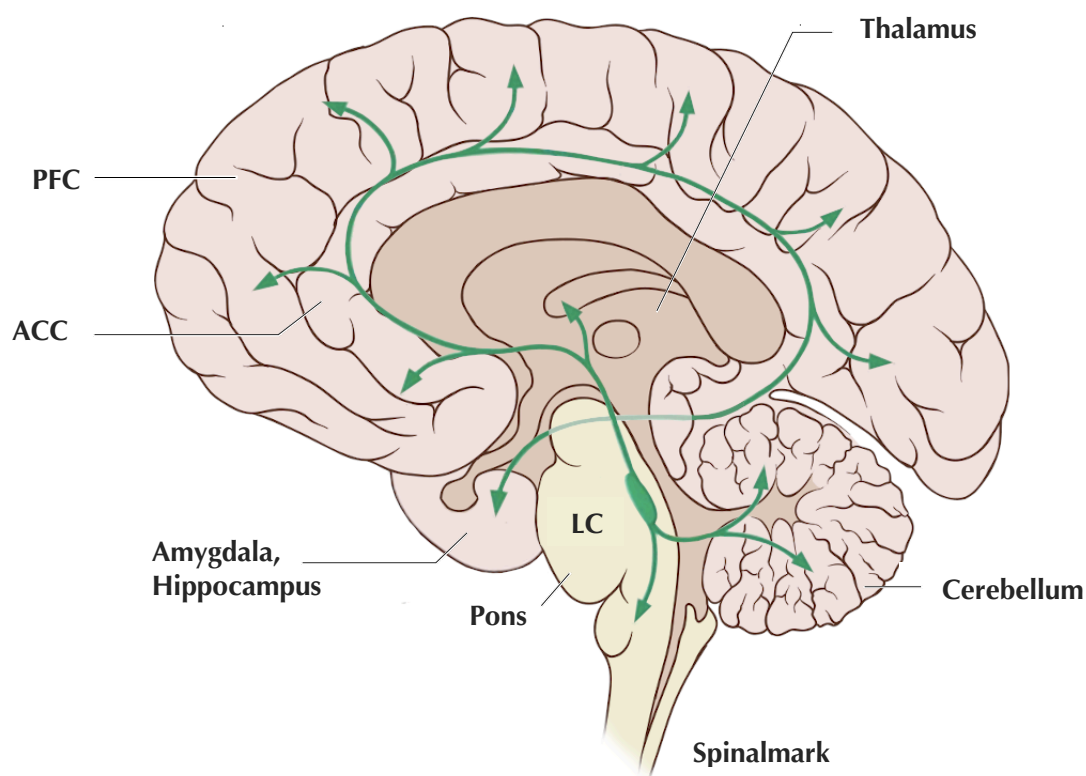


Abbildung 3 Projektionen des Locus coeruleus-noradrenergen Systems (LCNA; modifiziert nach Lynch, 2006 / CC-BY 2.5), Abkürzungen: Präfrontaler Kortex (PFC), anteriorer cingulärer Kortex (ACC), Locus coeruleus (LC)

1.3.2 α_2 -noradrenerge Rezeptoren und ihre Beeinflussung durch Yohimbin

NA und A liegen in den noradrenergen Nervenendigungen in Vesikeln gespeichert vor; sie werden durch Ca^{2+} -abhängige Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzt und können danach ihre Wirkungen an entsprechenden prä- und postsynaptischen Rezeptoren entfalten (Böhm, 2012).

Die Freisetzung und Wirkung von NA und A werden dabei durch drei verschiedene Gruppen von Adrenorezeptoren (α_1 -, α_2 - und β -Rezeptoren) reguliert, die sich wiederum in jeweils drei Subtypen (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} ; α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ; β_1 , β_2 , β_3) unterteilen lassen und sich bezüglich ihrer Signaltransduktionsmechanismen, Transmitteraffinitäten und ihrer lokalen Verteilung unterscheiden (Hieble, 2007, Berridge and Waterhouse, 2003).

Die Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt wird durch präsynaptisch lokalisierte Adrenorezeptoren reguliert; so steigern präsynaptische β_2 -Rezeptoren die NA-Freisetzung, während präsynaptische α_2 -Rezeptoren die NA-Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmen (Böhm, 2012). Nach ihrer Freisetzung vermitteln NA und A ihre Wirkung über postsynaptisch lokalisierte α_1 -, α_2 - und β -Rezeptoren. Die Wirkung des NA im synaptischen Spalt wird vorwiegend durch seine Wiederaufnahme in die Präsynapse über den plasmalemmalen NA-Transporter (NAT) beendet. NA wird daraufhin entweder über den vesikulären Monoamintransporter (VMAT) in Vesikel verlagert oder durch Monoaminoxidasen (MAO) enzymatisch abgebaut (Böhm, 2012). Die Wirkstärke von NA und A ist vorwiegend von ihrer freigesetzten Menge, der lokalen Rezeptordichte, Bindungsaffinität und Sensibilität der prä- und postsynaptischen Adrenorezeptoren abhängig, die unter anderem durch gesteigerte bzw. verminderte Konzentrationen von NA, A sowie weiterer Rezeptoragonisten beeinflusst werden (Boehm et al., 1995, Berridge and Waterhouse, 2003, Strobel, 2002).

Zerebrale β - und α_1 -Rezeptoren, die ihre Wirkung über stimulierende G_s - bzw. G_q -Proteine vermitteln, sind vorwiegend postsynaptisch unter anderem in verschiedenen Schichten des Neokortex, insbesondere des Frontalkortex (Acosta-Martinez et al., 1999), Hippocampus, Thalamus und Amygdala lokalisiert (Berridge and Waterhouse, 2003, Perez, 2006).

Die sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisierten G_i -Protein-gekoppelten α_2 -Adrenorezeptoren kommen abhängig von ihrem Subtyp in zerebralem Kortex, Amygdala, Septum, Hippocampus, einigen Bereichen der Basalganglien, Mesencephalon, Thalamus, Hypothalamus, Hirnstamm und olfaktorischem System vor (Wozniak et al., 2000, Civantos Calzada and Aleixandre de Artinano, 2001, Perez, 2006). In ihrer höchsten Dichte sind sie jedoch in den noradrenergen Neuronen des LC lokalisiert – dort steuern sie als präsynaptische, inhibitorische Rezeptoren die Autoregulation der NA-Freisetzung des LC (Coull, 1994, Simson and Weiss, 1987, Samuels and Szabadi, 2008, Ordway et al., 2003). α_2 -Adrenorezeptoren modulieren die zentrale noradrenerge Aktivität darüber hinaus jedoch auch als postsynaptische Rezeptoren an den Zielzellen der LC-Neurone, z. B. in Neuronen des zerebralen Kortex (Ordway et al., 2003)

– hier wird ihnen eine Beteiligung an kognitiven Prozessen wie dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben (Berridge and Spencer, 2016).

Eine Dysregulation der des LC-NA-Systems, insbesondere der α_2 -Adrenorezeptoren (siehe Abbildung 4), wird u. a. mit der Entstehung der MD in Verbindung gebracht (Meana and García-Sevilla, 1987, Meana et al., 1992, Callado et al., 1998, Rivero et al., 2014, Ordway et al., 2003, Cottingham and Wang, 2012).

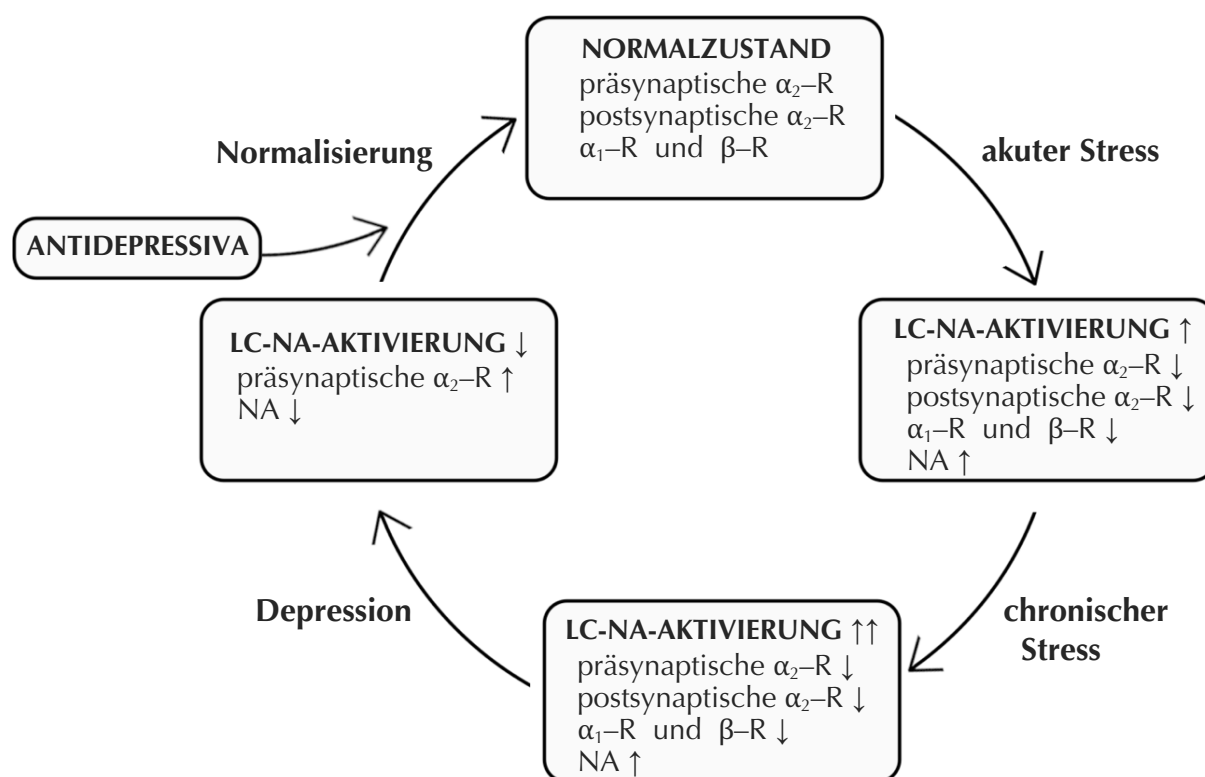


Abbildung 4 Veränderungen der Aktivität des LC-NA-Systems unter akutem und chronischem Stress (angelehnt an Goddard et al., 2010), Abkürzungen: Locus coeruleus-noradrenerges System (LC-NA), α_2 -Adrenorezeptoren (α_2 -R), α_1 -Adrenorezeptoren (α_1 -R), β -Adrenorezeptoren (β -R), Noradrenalin (NA)

So konnte bei depressiven Patienten eine gesteigerte Affinität und lokale Rezeptordichte der präsynaptischen LC- α_2 -Adrenorezeptoren nachgewiesen werden; in weiteren zerebralen Regionen wie PFC und Hypothalamus zeigte sich bei MD-Patienten zudem eine erhöhte Dichte postsynaptischer α_2 -Adrenorezeptoren (Ordway et al., 2003). Gleichzeitig konnte eine experimentelle α_2 -Rezeptor-Aufregulation durch verminderte synaptische NA-Konzentrationen

erreicht werden, während die langfristige antidepressive Pharmakotherapie mit trizyklischen Antidepressiva die Dichte zentraler α_2 -Rezeptoren herunterreguliert (Ordway, 1995, Nadgir et al., 2004, Cottingham and Wang, 2012). Möglicherweise bedingt eine durch akuten Stress ausgelöste, initial erhöhte NA-Ausschüttung zunächst eine Herunterregelung der prä- und postsynaptischen α - und β -Rezeptoren, die vermutlich zu einer kompensatorischen Überaktivierung und somit gesteigerten dauerhaften NA-Freisetzung der LC-Neurone führt (Goddard et al., 2010). Der entstehende, relative zentrale NA-Mangel führt daraufhin möglicherweise zur Aufregulation der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren, welche wiederum die weitere NA-Freisetzung hemmen und die Entstehung depressiver Symptome sowie kognitiver und verhaltensbezogener Beeinträchtigungen begünstigen (Meana and García-Sevilla, 1987, Ordway et al., 2003, Goddard et al., 2010, Cottingham and Wang, 2012).

Die inhibitorische Wirkung der α_2 -Adrenorezeptoren kann pharmakologisch durch Vertreter der α_2 -Rezeptor-Antagonisten aufgehoben werden. Das Indolalkaloid Yohimbin ist ein sehr potenter, nicht-selektiver α_2 -Rezeptor-Blocker, der nachweislich die neuronale Feuerungsrate und NA-Ausschüttung der noradrenergen LC-Neurone steigert und somit eine zentrale noradrenerge Stimulation vermittelt (Crespi, 2009). In der Folge kommt es u. a. zu einem Anstieg von RR und HF sowie zu weiteren Zeichen der autonomen Aktivierung (Gesichtsrötung, Schwitzen, Unruhe, Tremor); insbesondere bei Patienten mit Angststörungen konnten zudem ein gesteigertes Angstempfinden und das Auftreten von Panikattacken beobachtet werden (Holmberg and Gershon, 1961, Charney et al., 1982, Owen et al., 1987).

Nach oraler Einnahme wird Yohimbin sehr schnell absorbiert und in den systemischen Blutkreislauf abgegeben; es erreicht seine höchste Plasmakonzentration nach ca. 45 – 60 Minuten und wird mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 20 – 50 Minuten sehr schnell und zum größten Teil hepatisch eliminiert (Owen et al., 1987). Bei oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit von Yohimbin mit deutlichen interindividuellen Unterschieden bei recht niedrigen ca. 33% (Le Corre et al., 1999). Als stark lipophiles Agens durchtritt es zügig die Blut-Hirn-Schranke und vermittelt daher sowohl zentral als auch peripher seine Wirkung (Hedner et al., 1992). Aufgrund seiner einfachen, oralen Applikation, seiner schnellen Absorption und Elimination und seiner selektiven Wirkung auf das noradrenerge System wurde Yohimbin bereits in zahlreichen Studien u. a. zur Untersuchung und Differenzierung noradrenerger α_2 -Rezeptor-Subtypen (Goldberg and Robertson, 1983), der Sympathikusreaktivität (Goldstein et al., 1991), der Vulnerabilität gegenüber affektiven und Angsterkrankungen (Mendlewicz et al., 1989, Charney et al., 1982) sowie der noradrenergen Beeinflussung verschiedener kognitiver

Prozesse verwendet (O'Carroll et al., 1999, Soeter and Kindt, 2012, Wingenfeld et al., 2013, Le Corre et al., 1999).

Zur Überprüfung der erfolgreichen noradrenergen Stimulation mittels Yohimbin (Manipulationscheck) lassen sich verschiedene Parameter heranziehen. Das Speichelenzym α -Amylase (Speichel- α -Amylase; sAA) konnte in zahlreichen Studien mit einer stressbedingten Aktivierung des sympathischen Nervensystems in Verbindung gebracht werden (Bosch et al., 1996, Chatterton et al., 1996, Takai et al., 2004) – seine Konzentration korrelierte mit der A- und insbesondere mit der NA-Plasmakonzentration und zeigte bei Yohimbin-Applikation ebenfalls einen signifikanten Anstieg, während β -Antagonisten einen Abfall der sAA-Konzentration induzierten (Ehlert et al., 2006, Ditzen et al., 2014, Nater and Rohleder, 2009). Die sAA, die sich aufgrund ihrer nicht-invasiven Bestimmbarkeit besonders gut als Messparameter eignet, gilt daher als indirekter Indikator für die Aktivität des zentralen sympathischen Nervensystems (Ehlert et al., 2006, Nater and Rohleder, 2009).

Als klinische Parameter noradrenerger Aktivierung werden zudem die Steigerungen von RR und HF verwendet, die in verschiedenen Studien bei der Applikation von Yohimbin beobachtet werden konnten (Charney et al., 1983, Peskind et al., 1995, Tam et al., 2001). Hier ist die Studienlage jedoch recht uneindeutig – die in den jeweiligen Studien zur noradrenergen Stimulation verwendete einmalige orale Yohimbin-Dosis variierte zwischen 5,4 mg und 60 mg und erzielte sowohl in niedriger als auch höherer Dosierung erheblich unterschiedlich starke kardiovaskuläre Effekte; so ließen sich signifikante RR-Steigerungen meist ab Dosierungen von 20 mg (Charney et al., 1987, Krystal et al., 1992, Grossman et al., 1993, O'Carroll et al., 1999, Soeter and Kindt, 2011, 2012, Wanke et al., 2020) bzw. 30 mg (Charney et al., 1983) nachweisen, während auch Dosierungen von 60 mg teilweise keine signifikanten RR- oder HF-Steigerungen erzielen konnten (Tam et al., 2001). Jedoch konnten auch in deutlich niedrigeren Dosierungen signifikante RR-Steigerungen beobachtet werden – Wingenfeld et al. (2013) wiesen beispielsweise bereits bei einmaliger oraler Gabe von 5 mg Yohimbin einen signifikanten RR-Anstieg nach.

Die Gabe von Yohimbin konnte in einigen Studien zudem bereits mit der Verbesserung depressiver Symptome und kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen der MD sowie einer Verbesserung des emotionalen Gedächtnisses bei Gesunden in Verbindung gebracht werden (Zhang et al., 2009, O'Carroll et al., 1999, Wingenfeld et al., 2013).

1.3.3 Noradrenerge Modulation des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens

Als elementarer Bestandteil des Stresssystems und Vermittler der Arousalreaktion übernimmt NA eine wichtige Funktion in der Anpassung des Organismus an umweltbezogene und innere Stressoren (Goddard et al., 2010). Über seine weitreichenden Projektionen nimmt das LC-NA-System dabei vermutlich Einfluss auf eine Vielzahl psychobiologischer Prozesse, die auch an der Regulation von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen beteiligt sind (Goddard et al., 2010, Berridge and Waterhouse, 2003, Sara, 2009, Bouret, 2019).

Wie in den Kapiteln 1.1.1 und 1.1.2 beschrieben sind für die Regulation der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen insbesondere Prozesse der Wahrnehmung und Bewertung affektiver Stimuli, der Handlungsabwägung und -planung sowie der Handlungsausführung und -inhibition von Bedeutung, die durch verschiedene neuronale Netzwerke – beteiligt sind v. a. Regionen des PFC, Amygdala, Hippocampus und Striatum – vermittelt werden (Aupperle and Paulus, 2010, Aupperle et al., 2015). Diese Hirnregionen stellen zudem bedeutende Zielstrukturen des LC-NA-Systems dar, das vermutlich einen Großteil der beschriebenen Prozesse moduliert (Berridge and Waterhouse, 2003, Bouret, 2019).

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das LC-NA-System durch Veränderungen der lokalen NA-Konzentrationen einen bedeutenden Einfluss auf Prozesse der Wahrnehmung, Verarbeitung, Integration und Speicherung sensorischer Informationen nimmt (Berridge and Waterhouse, 2003). Hohe lokale NA-Konzentrationen steigern vermutlich die Wahrnehmung und Verarbeitung salienter Stimuli, während Reizantworten auf verhaltensirrelevante Stimuli unterdrückt werden (Berridge and Waterhouse, 2003, Sara, 2009). So erhöhen hohe NA-Spiegel die Aktivität und synaptische Übertragung in den primären sensorischen Kortexarealen und der Amygdala (Arnsten, 2015) und steigern die selektive Transmission sensorischer Information im Thalamus (Rodenkirch et al., 2019). Verschiedene Studienergebnisse deuten zudem darauf hin, dass erhöhte NA-Spiegel in der Amygdala einen negativen Aufmerksamkeits-Bias induzieren; so wird die Wahrnehmung und Interpretation Bedrohungs-bezogener, aversiver Stimuli gesteigert, während positive Stimuli unter noradrenerger Stimulation eine deutlich geringere Amygdalaaktivierung auslösen (Kukolja et al., 2008). Darüber hinaus steigert NA die Langzeitspeicherung sowie den Abruf emotional aversiver Erinnerungen in Hippocampus, Amygdala und Striatum (Arnsten, 2009, Arnsten, 2015, Gold et al., 2015). Eine gesteigerte und auf negative Stimuli fokussierte Wahrnehmung und Verarbeitung affektiver Information wird u. a. im Rahmen der MD mit einem gesteigerten Vermeidungsverhalten in Verbindung gebracht (Gollan et al., 2008, Seidel et al., 2010a).

Während die Amygdalaaktivität durch hohe NA-Konzentrationen gestärkt wird, führen selbige in den PFC-Regionen zu deutlichen Funktionsbeeinträchtigungen (Arnsten, 2015). Insbesondere die regulatorischen Funktionen des PFC sind von der Aktivität des LC und der daraus resultierenden lokalen NA-Konzentration abhängig: So wirken moderate lokale NA-Spiegel insbesondere über hochaffine α_2 -noradrenerge Rezeptoren aktivierend auf den PFC und fördern die präfrontalen Funktionen der Aufmerksamkeits-, Emotions- und Verhaltensregulation (u. a. durch Inhibition der Amygdala und des Striatums), der Handlungsplanung, des Konfliktmonitorings und der Entscheidungsfindung; hohe NA-Konzentrationen hingegen führen zur Beeinträchtigung dieser Funktionen, sodass die durch Amygdala und Striatum kontrollierten primitiveren, habituellen emotionalen Verhaltensantworten dominieren (Arnsten, 2015). Da präfrontale Kortexareale (insbesondere OFC, ACC, dlPFC) nachweislich an der Vermittlung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen beteiligt sind (Aupperle and Paulus, 2010, 2015, Derntl et al., 2011) und der LC einen starken, modulierenden Einfluss auf die PFC-Funktion ausübt (Arnsten, 2015), ist davon auszugehen, dass eine Dysregulation des LC-NA-Systems auch an der Entstehung dysfunktionaler Annäherungs- und Vermeidungstendenzen beteiligt ist, die sowohl mit der MD als auch mit der FT in Verbindung gebracht wird.

1.4 Der Einfluss früher traumatischer Erfahrungen auf das noradrenerge System und sein Zusammenhang zur Major Depression

Lebensgeschichtlich frühe Stresserfahrungen können bedeutende, langfristige Veränderungen in den physiologischen Regulationssystemen bedingen (Entringer et al., 2016). Diese können in einer Fehlsteuerung verschiedener endokriner, autonomer und immunologischer Prozesse resultieren und mit einer langfristigen Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit des Organismus an Stress einhergehen (Heim and Binder, 2012, Entringer et al., 2016). Kognitive, emotionale und verhaltensbezogene Veränderungen sind die Folge (Sánchez et al., 2001).

Die Prävalenz solcher Erlebnisse bei Kindern ist erschreckend hoch – mehr als ein Viertel der im Rahmen einer Umfrage zur Erfassung verschiedener Formen von Misshandlung in Deutschland befragten Erwachsenen gab an, in ihrer Kindheit mindestens eine Form der Misshandlung erlebt zu haben; 23,7% hatten zwei Formen und 16,6% drei oder mehr Formen der Misshandlung erfahren (Hauser et al., 2011, Entringer et al., 2016).

Es wird davon ausgegangen, dass diese frühen, stressreichen Erfahrungen bedeutende Umwelteinflüsse darstellen, die gemeinsam mit genetischen prädisponierenden Faktoren (u. a. Geschlecht, positive Familienanamnese) zu einer gesteigerten individuellen Vulnerabilität für die Entstehung verschiedener Erkrankungen wie der MD führen (Heim and Binder, 2012). In diesem Kapitel sollen daher nach einer kurzen Definition der FT assoziierte Veränderungen im noradrenergen Stresssystem, Veränderungen der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen im Rahmen der FT sowie die Verbindung zur MD dargestellt werden.

1.4.1 Definition der frühen Traumatisierung

Als FT bzw. frühe traumatische Erfahrungen („Adverse Childhood Experiences“, ACE oder „Early Life Stress“, ELS) werden potentiell traumatisierende Ereignisse bezeichnet, die in der Kindheit oder Adoleszenz (zwischen dem ersten und 18. Lebensjahr) auftreten und mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im späteren Erwachsenenleben einhergehen (Felitti et al., 1998, Leeb et al., 2008).

Bestehende Definitionen früher traumatischer Erfahrungen sind jedoch uneinheitlich und hängen stark von gesellschaftlichen Maßstäben ab (Cicchetti and Toth, 2005, Karatekin and Hill, 2019, Wingefeld et al., 2011). In der *Adverse Childhood Experiences Study* (1998) fassen Felitti et al. unter diesem Begriff körperliche, emotionale und sexuelle Missbrauchs- und Vernachlässigungserfahrungen sowie verschiedene Kategorien dysfunktionaler Familienverhältnisse (Substanzmissbrauch, psychische Erkrankungen und kriminelle Aktivitäten der Bezugspersonen, Gewalt gegen die Mutter oder Stiefmutter) zusammen. Genaue Ein- und

Ausschlusskriterien der Missbrauchs- und Vernachlässigungseignisse werden jedoch uneinheitlich definiert; einige Autoren beziehen zudem weitere potentiell traumatisierende Ereignisse und Umweltfaktoren wie Wohnortwechsel, Armut und den Verlust eines engen Familienangehörigen in die Definition mit ein (Karatekin and Hill, 2019). Allgemeiner Konsens herrscht jedoch über die generellen Traumakategorien „Körperliche Misshandlung“, „Sexueller Missbrauch“, „Emotionale Misshandlung“ und „Vernachlässigung“ (Cicchetti and Toth, 2005, Leeb et al., 2008). Dabei beschreibt körperliche Misshandlung das absichtliche Anwenden körperlicher Gewalt gegen das Kind; dies umfasst verschiedenste Handlungen (u. a. Schlagen, Treten, Beißen, Verbrennen), die zu sichtbaren oder nicht sichtbaren körperlichen Verletzungen des Kindes führen oder aber das Potential hierzu haben (Leeb et al., 2008). Sexueller Missbrauch beinhaltet jeglichen (versuchten) sexuellen Kontakt zwischen dem Kind und der Bezugsperson oder einer anderen Person, die der sexuellen Befriedigung oder dem finanziellen Gewinn der Bezugsperson dient; emotionale Misshandlung beschreibt die kontinuierliche, absichtliche Missachtung der emotionalen Bedürfnisse des Kindes durch die Bezugsperson (z. B. Bloßstellen, Auslachen, Beleidigen, Drohen); Vernachlässigung bezeichnet den Mangel grundlegender körperlicher, emotionaler und materieller Fürsorge und Betreuung (z. B. Mangelernährung, falsche Kleidung, unzureichende Beaufsichtigung) (Cicchetti and Toth, 2005, Leeb et al., 2008).

An diesen Kategorien orientieren sich auch verschiedene Messinstrumente zur Erfassung früher traumatischer Erfahrungen wie das „Early Trauma Inventory“ (ETI; Bremner et al., 2000, Wingenfeld et al., 2011) und das „Childhood Trauma Questionnaire“ (CTQ; Bernstein and Fink, 1998, Bernstein et al., 2003, Wingenfeld et al., 2010), die im Rahmen des dieser Arbeit zugrunde liegenden Studienprojekts zur Beurteilung des Vorliegens einer FT verwendet wurden.

Auch wenn die jeweiligen Begrifflichkeiten und Definitionen weiter diskutiert werden und noch einiger Verbesserung bedürfen, konnten bereits zahlreiche psychische und somatische Folgen mit belastenden Erfahrungen in Kindheit und Jugend in Verbindung gebracht werden (Wingenfeld et al., 2011, Entringer et al., 2016).

1.4.2 Veränderungen des noradrenergen Systems bei früher Traumatisierung

Die zentralen Systeme der Stressregulation sind während der frühen Entwicklung besonders vulnerabel für traumatische, stressreiche Erfahrungen. In zahlreichen Tiermodellstudien konnte der direkte Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erfahrungen (z. B. einer andauernden Trennung vom Muttertier oder eines generell verminderten maternalen Fürsorgeverhaltens) und einer veränderten Programmierung zerebraler Schaltkreise nachgewiesen werden,

die an der Regulation der physiologischen Stressantwort, der Emotionsregulation und Angstkonditionierung beteiligt sind (Heim and Binder, 2012, Lupien et al., 2009). Diese Tiere zeigten in der Folge eine langfristig gesteigerte Stresssensibilität und Ängstlichkeit, die sich auf eine erhöhte Aktivität der HHNA (mit in der Folge erhöhten Glucocorticoid-Konzentrationen sowie Veränderungen der zirkadianen Cortisolausschüttung), eine vermehrte Dichte von CRH-Rezeptoren in PFC, Amygdala und Hippocampus sowie erhöhte CRH-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit zurückführen ließ (Lupien et al., 2009). Je früher und langandauernder die traumatischen Erfahrungen auftraten, desto ausgeprägter waren auch die funktionellen und strukturellen Veränderungen bei den Tieren (Lupien et al., 2009). Diese Ergebnisse scheinen größtenteils auch auf den Menschen übertragbar zu sein. So zeigten Frauen, die in ihrer Kindheit körperlichen oder sexuellen Missbrauch erfahren hatten, deutlich stärkere autonome und neuroendokrine Stressreaktionen auf psychosoziale Stressoren; diese waren mit einer verminderten Feedbackhemmung der HHNA sowie einer verstärkten zentralen CRH-Freisetzung assoziiert (Heim et al., 2001, Heim et al., 2008a, Heim et al., 2008b, Heim and Binder, 2012, Entringer et al., 2016).

Auch verschiedene Veränderungen des noradrenergen Systems werden in Tiermodellstudien mit frühen traumatischen Erfahrungen in Verbindung gebracht. So konnte bei jungen Ratten, die für einen längeren Zeitraum vom Muttertier getrennt wurden, eine pathologisch gesteigerte und anhaltende tonische LC-Aktivität beobachtet werden; diese äußerte sich Form einer gesteigerten Arousalreaktion und ängstlichen Verhaltens (Saboory et al., 2020). Eine langfristig gesteigerte LC-Aktivität zeigte sich bei den Tieren auch nach chronischer Exposition gegenüber einem sozialen Stressor; diese Aktivitätssteigerung blieb auch bei späterer Abwesenheit des Stressors bestehen (Saboory et al., 2020).

Die noradrenergen Neurone des LC scheinen an der Regulation der frühen Gehirnentwicklung beteiligt zu sein (Saboory et al., 2020). Als neurotropher Faktor vermittelt NA vermutlich über zentrale α_2 -Rezeptoren die neuronale Zellreplikation, Migration und Differenzierung in Neokortex und Basalganglien und ist an der Synaptogenese und Dendritenausbildung in Kortex und Hippocampus beteiligt (Duncan et al., 1990, Winzer-Serhan and Leslie, 1997, 1999, Sanders et al., 2008, Saboory et al., 2020). Als alleinige NA-Quelle des zerebralen Kortex ist der LC für die kortikale Entwicklung von großer Bedeutung – daher können Veränderungen der noradrenergen Transmission durch frühe Stresserfahrungen insbesondere auf die Entwicklung neuronaler Schaltkreise im zerebralen Kortex einwirken und somit langfristigen Einfluss auf Verhalten und Kognition nehmen (Saboory et al., 2020).

NA trägt in der frühen Entwicklung zudem vermutlich zur Programmierung der Sensitivität sowohl seiner eigenen, noradrenergen Rezeptoren als auch dopaminerger Rezeptoren bei und nimmt darüber hinaus auch regulatorischen Einfluss auf die Serotonin- und GABA-ergen Neurotransmittersysteme (Wagner et al., 1995, Nowak et al., 2006, Dwyer et al., 2019, Gorter et al., 1990, Saboory et al., 2020). Eine veränderte NA-Transmission durch frühen, traumatischen Stress kann daher zu langfristigen Veränderungen der Signalübertragung noradrenerger Rezeptoren sowie zu Dysregulationen in weiteren neuromodulatorischen Systemen führen (Saboory et al., 2020).

Unter chronischem oder traumatischem Stress können zudem weitere unmittelbare sowie langfristige, neuroplastische Veränderungen in den noradrenergen LC-Neuronen entstehen, die u. a. durch das im Rahmen der zentralen Stressreaktion freigesetzte CRH vermittelt werden (Borodovitsyna et al., 2018). Während die kurzfristige CRH-Wirkung lediglich zu einer Steigerung der tonischen LC-Aktivität führt, bedingt chronischer Stress eine Reihe struktureller und funktioneller Veränderungen: Durch vermehrte Genexpression kommt es zu einer langfristig gesteigerten NA-Synthese und -Freisetzung, zu einer Zunahme der synaptischen Übertragung und Erregbarkeit der LC-Neurone, zu Veränderungen der Rezeptordichte sowie zu morphologischen Umbauprozessen wie einer vermehrten Dendritenausbildung in der unmittelbaren LC-Umgebung (Borodovitsyna et al., 2018). Diese Veränderungen können eine langfristig gesteigerte, tonische LC-Aktivität, eine verstärkte NA-Wirkung in den Zielregionen des LC sowie eine vermehrte afferente Beeinflussung des LC durch Neurone der Amygdala und des PVN bedingen – chronisch erhöhte NA-Konzentrationen in Vorderhirnstrukturen wie PFC, Amygdala und Hippocampus mit resultierenden Beeinträchtigungen von Kognition und Verhalten und eine gesteigerte, stressabhängige Aktivierung des LC sind mögliche Folgen (Borodovitsyna et al., 2018). Zusammengenommen können diese neurobiologischen Veränderungen nach frühen traumatischen Erfahrungen zu einer allgemein gesteigerten Stresssensibilität sowie zu einer erhöhten individuellen Vulnerabilität für die Entstehung verschiedener somatischer und psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere der MD, führen (Heim and Binder, 2012).

1.4.3 Annäherungs- und Vermeidungsverhalten bei früher Traumatisierung

Frühe traumatische Erfahrungen werden mit Veränderungen der Verarbeitung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht, die auch im Rahmen der MD beobachtet werden (Pollak, 2008). So zeigten Kinder und Erwachsene nach frühen Missbrauchs- und Vernachlässigungs-

erfahrungen eine verstärkte Wahrnehmung affektiv-negativer Information. Sie erkannten ärgerliche Gesichtsausdrücke schneller, interpretierten neutrale und uneindeutige Gesichtsausdrücke eher negativ, konnten sich von Ärger-assoziierten Hinweisreizen nur verzögert abwenden und zeigten in Reaktion auf ärgerliche Gesichtsausdrücke eine stärkere Amygdalaaktivierung; die Wahrnehmung fröhlicher oder trauriger Gesichtsausdrücke scheint dabei hingegen nicht verändert (Pollak, 2008, Gibb et al., 2009, Dannlowski et al., 2012, Kirkham and Levita, 2020).

Verschiedene Hirnregionen wie OFC, ACC, dlPFC, Insula, Amygdala und Hippocampus, die wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben an der Regulation von Annäherungs- und Vermeidungstendenzen beteiligt sind, weisen im Rahmen der FT zudem funktionelle und strukturelle Veränderungen auf: So zeigten sich sowohl veränderte Aktivierungsmuster als auch Volumenminderungen des OFC, ACC, dlPFC, Hippocampus, Thalamus und der sensorischen Kortexareale (Dannlowski et al., 2012, Teicher et al., 2016). Die Amygdala wies bei Personen mit FT darüber hinaus eine generelle Aktivitätssteigerung auf; im Striatum konnte hingegen eine verminderte Aktivität beobachtet werden (Dannlowski et al., 2012, Teicher and Samson, 2013, Teicher et al., 2016, McCrory et al., 2017). Verschiedene fMRT-Studien konnten bei Personen mit FT eine verminderte Konnektivität zwischen Amygdala und medialem PFC, OFC, ACC, Hippocampus und Insula sowie eine Richtungsumkehr der Konnektivität zwischen Amygdala, dem lateralen PFC und dem Putamen nachweisen; eine verstärkte Konnektivität zeigte sich hingegen zwischen Amygdala und LC (Teicher et al., 2016). Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf eine verminderte Regulation der Amygdala durch den PFC, einen verminderten Input kontextbezogener Informationen aus dem Hippocampus und eine schnellere und stärkere noradrenerge Reaktion nach Amygdalaaktivierung hin und sind mit der Hypothese vereinbar, dass eine FT zu einer gesteigerten Wahrnehmung aversiver, bedrohlicher Stimuli, einer verminderten Belohnungssensitivität, einer stärkeren autonomen und physiologischen Stressreaktion und einer vermehrten Ängstlichkeit führt, die sich in Form gesteigerter Vermeidungs- und verminderter Annäherungstendenzen äußern kann (Teicher et al., 2016, McCrory et al., 2017).

1.4.4 Frühe Traumatisierung als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung der Major Depression

Traumatische Erfahrungen in der Kindheit und Adoleszenz gelten als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung verschiedenster psychiatrischer und somatischer Erkrankungen im Erwachsenenalter (Dube et al., 2009, Anda et al., 2008, MacMillan et al., 2001, Teicher and Samson, 2013, Strathearn et al., 2020). Sie scheinen insbesondere für die Krankheitsentstehung

und den Verlauf der MD von großer Bedeutung zu sein; so wurden körperliche, emotionale und sexuelle Missbrauchs- und Vernachlässigungserfahrungen in Kindheit und Jugend jeweils mit einem deutlich erhöhten Depressionsrisiko in Verbindung gebracht (Kaufman, 1991, Goldberg, 1994, Ferguson and Dacey, 1997, Chapman et al., 2004, Lampe et al., 2003, Widom et al., 2007, Anda et al., 2002, Scott et al., 2010). Dabei stieg das Depressionsrisiko mit der Anzahl erlebter Traumatisierungserfahrungen, was auf einen kumulativen Effekt traumatischer Erlebnisse hindeutet (Felitti et al., 1998, Chapman et al., 2004).

MD-Patienten mit FT zeigen darüber hinaus einen deutlich früheren Krankheitsbeginn, schwerere Krankheitsverläufe, ein häufigeres Auftreten komorbider Erkrankungen und ein geringeres Ansprechen auf die antidepressive Behandlung (Teicher and Samson, 2013); chronisch-depressive Patienten mit und ohne FT weisen zudem teilweise deutliche Unterschiede in ihrem Ansprechen auf antidepressive Pharmako- und Psychotherapieverfahren auf (Nemeroff et al., 2003).

Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend wird die FT zudem mit strukturellen und funktionellen Veränderungen verschiedener Hirnregionen in Verbindung gebracht, die auch bei Patienten mit MD nachgewiesen werden konnten (Heim and Binder, 2012). Volumenminderungen des Hippocampus, des mPFC und OFC sowie eine Aktivitätssteigerung der Amygdala, die in verschiedenen Studien bei depressiven Patienten nachgewiesen werden konnten, wurden zunächst ausschließlich auf die MD zurückgeführt – neuere Forschungsergebnisse deuten jedoch zunehmend darauf hin, dass zumindest ein Teil dieser Veränderungen auf den Einfluss der FT zurückzuführen ist. So zeigten sich reduzierte Hippocampusvolumina und eine gesteigerte Amygdala-Reaktivität hauptsächlich bei jenen depressiven Patienten, die zusätzlich traumatische Erfahrungen in ihrer Kindheit und Jugend gemacht hatten, und darüber hinaus sogar bei Probanden mit FT, die keinerlei psychiatrische Erkrankungen aufwiesen (Heim and Binder, 2012, Teicher and Samson, 2013).

Es zeigen sich somit einerseits zahlreiche pathophysiologische Überschneidungen zwischen MD und FT, andererseits deutliche Unterschiede hinsichtlich Krankheitsbeginn, -verlauf und Behandlung im Vergleich zu MD-Patienten ohne FT. Depressive Patienten mit FT scheinen somit eine spezifische Gruppe innerhalb der MD-Patienten darzustellen, die sich hinsichtlich der ätiologischen und pathogenetischen Mechanismen ihrer Krankheitsentstehung von anderen depressiven Patientengruppen unterscheidet (Teicher and Samson, 2013). Dies ist insbesondere für die Prävention und differenzierte Behandlung der MD bei Vorliegen einer FT von immenser Bedeutung.

1.5 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen

Obwohl die ätiopathogenetischen Grundlagen des Krankheitsbildes der MD seit Jahrzehnten untersucht werden, ist die Ursache zahlreicher Symptome und Beeinträchtigungen, die im Rahmen der MD auftreten, noch ungeklärt. Veränderte Annäherungs- und Vermeidungstendenzen werden beispielsweise sowohl im Rahmen der MD als auch nach dem Erleben früher traumatischer Ereignisse beobachtet und gelten als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung und als negativer Prädiktor für den Verlauf depressiver Erkrankungen (Seidel et al., 2010a, Pollak, 2008, Trew, 2011, Bijttebier et al., 2009).

Ein bedeutender Teil der depressiven Patienten zeigt trotz deutlicher Fortschritte in der antidepressiven Pharmako- und Psychotherapie weiterhin einen von zahlreichen Rezidiven und einem unzureichenden Therapieansprechen gezeichneten Krankheitsverlauf (Otte et al., 2016, Rush et al., 2006, Bschor et al., 2014). Hiervon scheinen insbesondere jene Patienten betroffen zu sein, die in ihrer Kindheit und Jugend stressreiche, traumatische Erfahrungen gemacht haben (Teicher and Samson, 2013). Während depressive Patienten häufig über frühe traumatische Erfahrungen berichten und diese einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung der MD darstellen, wurden MD und FT bisher kaum unabhängig voneinander untersucht. Erkenntnisse über die möglichen ätiopathogenetischen und symptomatologischen Überschneidungen, aber auch die Abgrenzbarkeit der MD und der FT, können zum besseren Krankheitsverständnis und zur Etablierung neuer, gezielter Präventions- und Therapiemethoden beitragen.

In dieser Arbeit soll daher zunächst untersucht werden, ob die vermuteten Veränderungen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens in der depressiven Patientengruppe – insbesondere bei Vorliegen einer FT – nachgewiesen werden können; hierzu werden im Rahmen der AAT Reaktionszeit, Antwortlatenz und Antwortrichtigkeit der jeweiligen Probandengruppen erhoben. Hieraus ergeben sich folgende Hypothesen:

Hypothese I: „Probanden mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung (MD+/FT+, MD+/FT–, MD–/FT+) zeigen unter Placebo-Bedingungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (MD–/FT–) ein beeinträchtigtes Annäherungs- und Vermeidungsverhalten in der Approach-Avoidance Task.“

Hypothese I a: „Aus der Gruppe der depressiven Patienten (MD+/FT+, MD+/FT-) zeigen sich in der nicht-traumatisierten Patientengruppe (MD+/FT-) vor allem verminderte Annäherungstendenzen; Patienten mit früher Traumatisierung (MD+/FT+) weisen in der Approach-Avoidance Task sowohl verminderte Annäherungs- als auch gesteigerte Vermeidungstendenzen auf.“

Hypothese I b: „Nicht-depressive Probanden mit früher Traumatisierung (MD-/FT+) weisen unter Placebo-Bedingungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-) gesteigerte Vermeidungstendenzen in der Approach-Avoidance Task auf.“

Darüber hinaus soll untersucht werden, ob an der Entstehung veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen im Rahmen der MD und FT möglicherweise Dysregulationen des LC-NA-Systems beteiligt sind. Hierzu erfolgt die Messung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens unter zentraler noradrenerger Stimulation mittels einmaliger oraler Applikation von 10 mg Yohimbin. Aus dieser Fragestellung ergeben sich folgende Hypothesen:

Hypothese II: „Probanden mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung (MD+/FT+, MD+/FT-, MD-/FT+) zeigen unter noradrenerger Stimulation mittels Yohimbin eine Verbesserung bzw. Normalisierung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in der Approach-Avoidance Task. Dies zeigt sich insbesondere in der depressiven Probandengruppe mit früher Traumatisierung.“

Hypothese II a: „In den Patientengruppen mit und ohne frühe Traumatisierung (MD+/FT-, insbesondere MD+/FT+) führt die Yohimbin-Gabe zu einer Angleichung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen an die Verhaltenstendenzen der gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-).“

Hypothese II b: „Bei gesunden Probanden mit früher Traumatisierung (MD-/FT+) führt die Yohimbin-Gabe zu einer Angleichung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen an die Verhaltenstendenzen der gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-).“

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In einem Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten, messwiederholten Design wurden 131 Probanden (27 Patienten mit MD und FT, 26 Patienten mit MD ohne Vorliegen einer FT, 30 gesunde Probanden mit FT und 48 gesunde, hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ausbildungsstand parallelisierte Kontrollprobanden) in Hinblick auf ihre Performanz in einem computerbasierten AA-Paradigma untersucht. Es ergaben sich somit vier Gruppen: Jeweils eine depressive Patientengruppe mit (MD+/ FT+, $n = 27$) und ohne FT (MD+/ FT-, $n = 26$) und jeweils eine gesunde Probandengruppen mit (MD-/ FT+, $n = 30$) und ohne FT (MD-/ FT-, $n = 48$). Von den ursprünglich 138 einbezogenen Probanden wurden 7 Probanden aufgrund unvollständiger Datensätze oder technischer Schwierigkeiten ausgeschlossen.

2.2 Probanden

Im Rahmen des Studienprojekts (DFG-Projekt: KU3106/2-1) wurden depressive Patienten und gesunde Probanden im Alter von 19 bis 59 Jahren rekrutiert. Die Rekrutierung depressiver Probanden erfolgte über die Station und Hochschulambulanz für Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Charité Campus Benjamin Franklin über einen Zeitraum von etwa 40 Monaten zwischen Mai 2014 und Oktober 2017. Dabei wurden sowohl ambulante als auch stationäre Patienten eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die von geschulten Untersuchern anhand des SKID-I-Interviews (Wittchen et al., 1997) untersuchten DSM-IV-Diagnosekriterien für eine MD (zum Zeitpunkt der Erhebung wurde das DSM-IV verwendet; hinsichtlich der Diagnosekriterien einer MD-Episode finden sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede zum DSM-V, siehe die S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN, 2015)).

Sowohl in die Patienten- als auch in die gesunde Probandengruppe wurden zusätzlich Probanden eingeschlossen, die anamnestisch in ihrer Kindheit und Jugend wiederholte physische oder sexuelle Missbrauchserfahrungen gemacht hatten. Frühe traumatische Erfahrungen wurden anhand des Inventars zur Erfassung früher traumatischer Lebensereignisse („Early Trauma Inventory“, ETI) (Bremner et al., 2000, Wingenfeld et al., 2011) sowie des „Childhood Trauma Questionnaire“ (CTQ) (Bernstein et al., 2003, Wingenfeld et al., 2010) erfasst. Es ergaben sich somit vier Probandengruppen: Patienten mit MD und FT (MD+ / FT+: $n = 27$), Patienten mit MD ohne FT (MD+ / FT-: $n = 26$), gesunde Probanden mit FT (MD- / FT+: $n = 30$) sowie gesunde Probanden ohne FT (MD- / FT-: $n = 48$).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Demenz, Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Psychosen, bipolaren oder schizoaffektiven Störungen, Panikstörung sowie Missbrauch und / oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen. Des Weiteren wurden Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen (insbesondere arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen), weiteren akuten oder schweren chronischen Erkrankungen sowie schwangere und stillende Probandinnen ausgeschlossen. Angesichts einer möglichen Beeinflussung der Stresssysteme wurden zudem Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen sowie mit steroidhaltigen Medikamenten behandelte Patienten ausgeschlossen. Zur Vermeidung sprachbezogener Einflüsse wurde die Sprache Deutsch auf muttersprachlichem Niveau vorausgesetzt. Zudem durften die Patienten keine medikamentöse antidepressive Behandlung erhalten.

Einschlusskriterien:

- Frauen und Männer im Alter von 19 bis 59 Jahren
- Erfüllung der DSM IV-Diagnosekriterien für eine MD
 - in Verbindung mit korrespondierenden Punktwerten (>18) in der „Hamilton Depression Rating Scale“ (HDRS₁₇)
- keine aktuelle antidepressive Medikation
- keine psychiatrischen oder somatischen Komorbiditäten
- unterschriebene Einwilligungserklärung
- für Patienten mit FT zusätzlich: Anamnestisch wiederholte physische oder sexuelle Missbrauchserfahrungen bis zum Alter von 18 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Alter < 19, > 59 Jahre
- Demenzen, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, bipolare affektive Störung, psychotische Symptome im Rahmen einer depressiven Erkrankung, Panikstörung mit / ohne Agoraphobie, Missbrauch oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, akute Suizidalität
- Einnahme antidepressiver oder sonstiger zentralnervös wirksamer Medikamente
- Yohimbin-Unverträglichkeit
- kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen

- schwere chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I und II
- Erkrankungen, die einer Behandlung mit steroidhaltigen Medikamenten bedürfen
- neurologische Erkrankungen, Kopfverletzungen
- Sehschwierigkeiten, die nicht durch eine Sehhilfe ausgeglichen werden können
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Akute Infekte

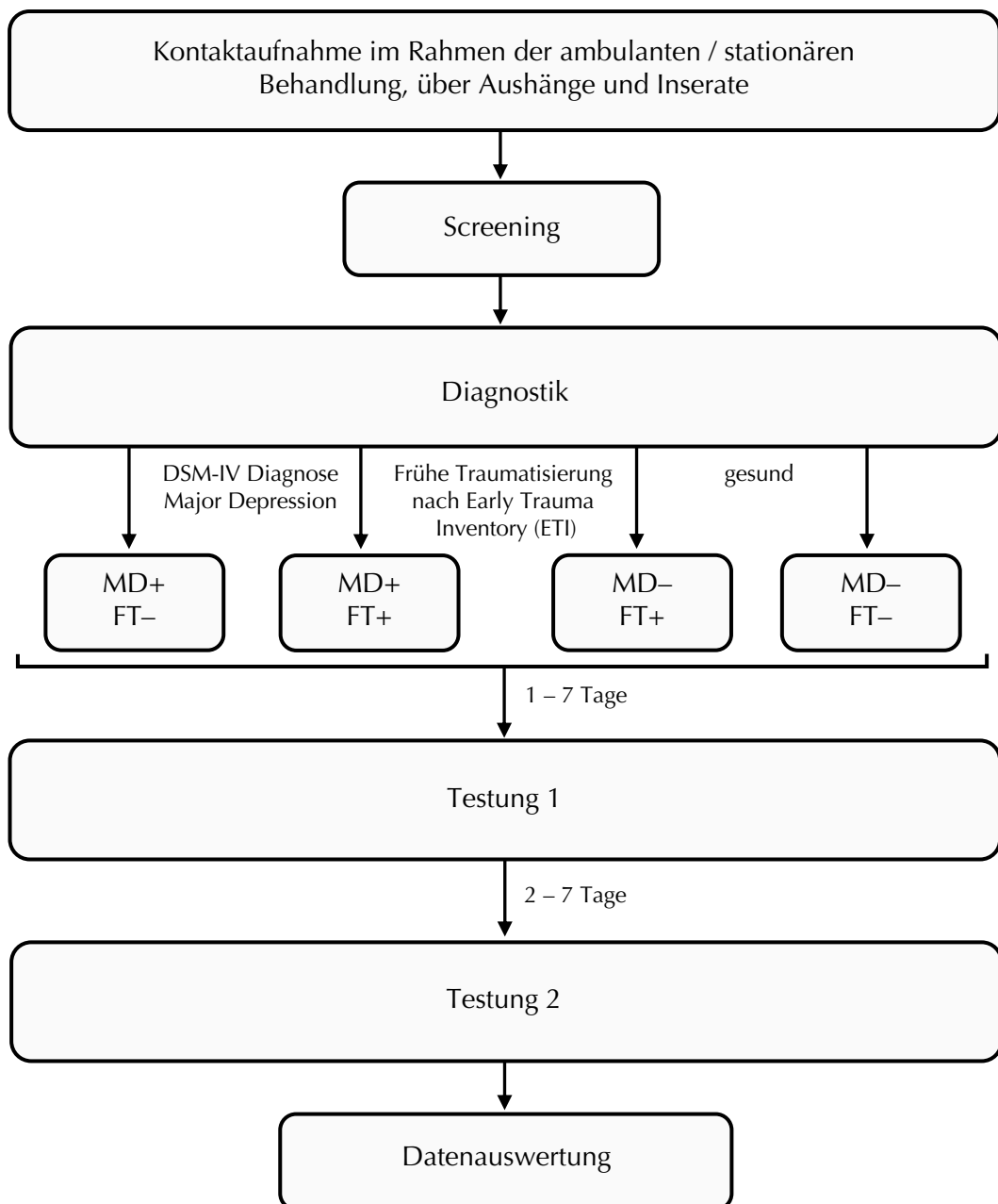


Abbildung 5 Allgemeiner Ablauf des Studienprojekts (eigene Darstellung)

Gesunde Probanden wurden im Zeitraum von Mai 2014 bis Oktober 2017 anhand öffentlicher Aushänge und Inserate angeworben. Nach Kontaktaufnahme per E-Mail oder Telefon durchliefen alle potentiellen Studienteilnehmer zunächst ein Telefonscreening, in dem neben soziodemographischen Daten (insbesondere Geschlecht, Alter und Bildungsstand) und Angaben zu somatischen und psychiatrischen Vorerkrankungen auch aktuelle Symptome möglicher Achse-I-Störungen erhoben wurden. Ebenfalls erfasst wurden traumatisierende Erfahrungen im Kindes- und Erwachsenenalter, potentiell geeignete Teilnehmer wurden daraufhin zu einem 1,5-stündigen Diagnostiktermin in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie eingeladen. Dort wurden sie hinsichtlich der gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie die depressive Patientengruppe untersucht und insbesondere depressive und weitere psychische Störungen ausgeschlossen. Abbildung 5 zeigt den allgemeinen Ablauf des Studienprojekts.

Bei allen Probanden und Patienten wurden demographische Informationen (Geschlecht, Alter, Schulabschluss) sowie Angaben zu Gesundheitszustand und Krankengeschichte (psychiatrische und somatische Vorerkrankungen, aktuelle Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Koffeinkonsum, psychiatrische Erkrankungen in der (Kern-)Familie, bei weiblichen Probandinnen zusätzlich Angaben zur aktuellen Zyklusphase und der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva) erhoben. Für die Vollendung des gesamten Testungsdurchlaufs erhielten alle gesunden Probanden eine Aufwandsentschädigung von 100,00 Euro. Alle Probanden wurden in schriftlicher und mündlicher Form vollständig über Zielsetzung und Ablauf der Studie, insbesondere über die Wirkung und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen des applizierten Yohimbins, aufgeklärt und dokumentierten ihre freiwillige Teilnahme vor Beginn der Untersuchung. Das Studienprojekt, in dessen Rahmen diese Arbeit entstand, wurde vor Durchführungsbeginn von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs) als „ethisch unbedenklich“ bewertet und genehmigt. Allen Probanden wurde ein individueller Teilnehmercode zugeteilt. Alle personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert aufgezeichnet und bearbeitet.

Ausschlusskriterien für gesunde Probanden:

- Alter < 19, > 59 Jahre
- Vorliegen einer Achse-I- oder Achse-II-Störung nach DSM-IV
- Vorliegen einer FT (erhöhte Punktwerte in den ETI- und CTQ-Skalen)
- zurückliegende psychiatrische Erkrankungen oder vorangegangene Psychotherapie
- Einnahme antidepressiver oder sonstiger zentralnervös wirksamer Medikamente

- kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen
- schwere chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I und II
- Erkrankungen, die einer Behandlung mit steroidhaltigen Medikamenten bedürfen
- neurologische Erkrankungen, Kopfverletzungen
- Sehschwierigkeiten, die nicht durch eine Sehhilfe ausgeglichen werden können
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Bekannte Yohimbin-Unverträglichkeit
- Akute Infekte
- Hinweise auf einen gestörten Tag-Nacht-Rhythmus (Schichtarbeit, Jet-Lag)
- Deutschkenntnisse nicht auf Muttersprachniveau

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Untersuchung der depressiven Probandengruppe – Vorliegen einer Major Depression

Es wurden vier Probandengruppen gebildet: Zwei Patientengruppen (Patienten mit MD und mit FT, Patienten mit MD ohne FT), eine gesunde Probandengruppe mit FT sowie eine hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildungsstand parallelisierte Kontrollgruppe (gesunde Probanden ohne FT).

Zur Diagnostik psychischer Störungen führten geschulte Untersucher mit allen potentiellen Probanden zunächst das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I) (Wittchen et al., 1997) durch. So konnten zum einen das Vorliegen einer akuten Episode einer MD überprüft und zum anderen weitere Achse-I-Störungen (bipolar-affektive Störung, psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, Posttraumatische Belastungsstörung, somatoforme Störungen, Essstörungen) als mögliche Komorbiditäten identifiziert werden.

Der Schweregrad der MD wurde mithilfe der „Hamilton Depression Rating Scale“ (HDRS₁₇) (Hamilton, 1960), der „Montgomery Åsberg Depression Rating Scale“ (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) und des Beck-Depressions-Inventars (BDI-II) (Beck et al., 1996, Hautzinger et al., 2006) bestimmt.

Im Rahmen eines Patienteninterviews wurden anhand der 17 Items umfassenden HDRS₁₇ Symptome der MD wie depressive Stimmung, Schuldgefühle und Schlafstörungen erfasst und vom Untersucher mittels drei- (0 – 2 Punkte) bis fünfstufiger (0 – 4 Punkte) Bewertungsskala in ihrer Ausprägung beurteilt. Die der jeweiligen Symptomausprägung zugewiesenen Punktwerte wurden zu Summenwerten addiert und mit den in der S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression (DGPPN, 2015) empfohlenen Cut-Off-Werten verglichen. Als nicht depressiv galten Probanden somit bei Summenwerten zwischen null und acht Punkten; Probanden mit Summenwerten zwischen neun und 16 Punkten galten als leicht depressiv, zwischen 17 und 24 Punkten als mittelschwer und ab Summenwerten von 25 Punkten als schwer depressiv.

Als weiteres Fremdbeurteilungsinstrument zur Schweregradbeurteilung der MD diente die MADRS, die anhand von 10 Items das Auftreten und die Schwere depressiver Symptome in den vergangenen sieben Tagen beurteilt. Dem Untersucher steht dabei eine siebenstufige Skala von 0 – 6 Punkten zur Bewertung der jeweiligen Symptome zur Verfügung. Zur Auswertung wurde aus den jeweiligen Punktwerten ein Summenscore errechnet, der eine Einteilung des Schweregrades in „kein depressives Syndrom“ (0 bis 6 Punkte), „leichtes depressives Syndrom“ (7 bis 19 Punkte), „mittelgradiges depressives Syndrom“ (20 bis 34 Punkte) und „schweres depressives Syndrom“ (ab 35 Punkten) ermöglicht.

Ergänzend wurde das BDI-II (Beck et al., 1996, Hautzinger et al., 2006) zur weiteren Beurteilung der Symptomschwere verwendet. Es umfasst 21 Symptom-Items (u. a. Traurigkeit, Versagensängste, Schuldgefühle, Interessenverlust, Suizidalität), deren Auftreten und Intensität von den Probanden in Form einer Selbstbeurteilung mithilfe von jeweils vier Antwortmöglichkeiten bewertet wird. Aus den der jeweiligen Symptomintensität zugeordneten Punktwerten wurde ein Summenscore errechnet und mit den definierten Cut-Off-Werten verglichen. Probanden mit einem Summenwert von 0 bis 8 Punkten galten demnach als nicht depressiv, Probanden mit Summenwerten zwischen 9 und 13 Punkten als minimal und zwischen 14 und 19 Punkten als leicht depressiv. Bei Summenwerten zwischen 20 und 28 Punkten galten Probanden als mittelgradig und ab Summenwerten über 28 Punkten als schwer depressiv.

Zur Erfassung der Trait-Ängstlichkeit der Probanden wurde zudem die Trait-Version des „State-Trait Anxiety Inventory“ (STAI) (Spielberger et al., 1983) verwendet.

Alle Probanden der Patientengruppe (MD+/ FT+, MD+/ FT-) erfüllten die Diagnosekriterien einer MD. Um eine mögliche, bisher nicht bekannte MD bei allen Probanden der Kontrollgruppe auszuschließen, wurden diese ebenfalls auf zuvor beschriebene Weise untersucht.

2.3.2 Untersuchung der traumatisierten Probandengruppe – Vorliegen einer frühen Traumatisierung

Zur Erfassung der FT wurde mit dem „Early Trauma Inventory“ (ETI) (Bremner et al., 2000, Wingenfeld et al., 2011) ein halbstrukturiertes Interview zur Erfassung früher traumatischer Erfahrungen vor dem 18. Lebensjahr eingesetzt. Auf vier Skalen erfasst es neben körperlichem („erzieherische / körperliche Bestrafung“, 9 Items), emotionalem („emotionale Erfahrungen“, 8 Items) und sexuellem Missbrauch („sexuelle Erlebnisse“, 15 Items) ebenfalls generelle Traumata (23 Items) wie den Verlust eines engen Verwandten, Naturkatastrophen oder das Miterleben eines schweren Unfalls. Dabei wird der Proband zu Beginn jeder Interview-Sektion zunächst gebeten, mögliche Erfahrungen und Erlebnisse in Hinblick auf die jeweilige Skala (z. B. körperlichen Missbrauch) frei zu schildern. Darauf folgt eine Reihe strukturierter Fragen, die ein breites Erfahrungsspektrum abdecken und sowohl vermeintlich häufiger vorkommende Ereignisse („Wurden Sie jemals mit der Hand geschlagen?“) als auch Situationen, deren Auftreten weniger geläufig ist („Wurden Sie jemals gefesselt oder in einem Schrank oder in einer Abstellkammer eingesperrt?“), adressiert. Wird eine Frage mit „ja“ beantwortet, werden zusätzlich die Häufigkeit des Auftretens in der jeweiligen Altersstufe, die Dauer des Auftretens, beteiligte Personen und Täter sowie Auswirkungen des Erlebten auf die eigene Person (emotional, beruflich, sozial) zum damaligen sowie zum aktuellen Zeitpunkt erfasst.

Um den Schweregrad der FT zu bestimmen, wurden in gleicher Gewichtung für jedes bejahte Item Häufigkeit und Dauer des Auftretens multipliziert und innerhalb der jeweiligen Skala zu einem Skalenwert addiert. Aus den so bestimmten Schweregradindizes für emotionale, körperliche, sexuelle und generelle Traumatisierungen wurde anschließend ein übergreifender Trauma-Schweregradindex addiert (Bremner et al., 2000).

Als Einschlusskriterium für die Probandengruppen mit FT galten mindestens mittelschwere körperliche oder sexuelle Missbrauchserfahrungen, die mindestens einmal pro Monat über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr bis zu einem Alter von 18 Jahren auftraten.

Ergänzend wurde das „Childhood Trauma Questionnaire“ (CTQ) (Bernstein et al., 2003, Wingenfeld et al., 2011) verwendet, das in seiner 28 Items umfassenden Kurzform das international am häufigsten eingesetzte Screening-Instrument zur Erfassung von Missbrauchs- und Vernachlässigungserfahrungen im Kindes- und Jugendalter darstellt.

In Form eines Selbstauskunfts-Fragebogens werden retrospektiv frühe traumatische Erfahrungen erfasst, die sich fünf Subskalen zuordnen lassen: Emotionaler, körperlicher und sexueller Missbrauch sowie emotionale und körperliche Vernachlässigung. Jede Subskala

umfasst fünf Items, anhand derer der Proband Auftreten und Häufigkeit von Misshandlungserfahrungen bewertet. Alle Items werden jeweils mit der Formulierung „Als ich aufwuchs, ...“ eingeleitet und anhand einer fünfstufigen Likert-Skala, deren Werte von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr häufig“ (5) reichen, beantwortet, wobei höhere Werte ein größeres Ausmaß an Misshandlung und Vernachlässigung widerspiegeln. So wird beispielsweise das Auftreten emotionaler Vernachlässigung unter anderem mit folgenden Formulierungen erfragt: „Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden“ oder „Als ich aufwuchs, fühlten sich meine Familienmitglieder einander nah“. Zusätzlich wird auf einer Bagatellisierungsskala anhand dreier Items gemessen, ob eine mögliche Antworttendenz zur Bagatellisierung und Verleugnung traumatischer Erfahrungen vorliegt.

Depressive Probanden, die die Kriterien einer FT erfüllten, bildeten die Patientengruppe mit FT (MD+/ FT+). Gesunde Probanden, die dieselben Kriterien erfüllten, bildeten die gesunde Probandengruppe mit FT (MD-/ FT+). Weder Probanden der Patientengruppe ohne Traumatisierungserfahrungen (MD+/ FT-) noch Probanden der gesunden Kontrollgruppe (MD-/ FT-) erfüllten die Kriterien einer FT.

2.3.3 Noradrenerge Stimulation durch Yohimbin

Zur zentralen Stimulation des noradrenergen Systems wurde der α_2 -Rezeptor-Antagonist Yohimbin verwendet (siehe Kapitel 1.3.2). Probanden erhielten zum jeweiligen Testzeitpunkt quasi-randomisiert entweder 10 mg Yohimbin (Spiegel[®], Desma GmbH) oral oder ein optisch identisches Placebo (P-Tabletten, weiß, 10 mm, Lichtenstein[®], Winthrop Arzneimittel GmbH).

In verschiedenen Studien konnten mit Dosierungen zwischen 5 mg (Wingenfeld et al., 2013) und 20 mg (O'Carroll et al., 1999, Soeter and Kindt, 2011, 2012) eine signifikante noradrenerge Stimulation sowie Verbesserungen verschiedener kognitiver Prozesse erzielt werden – bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten niedrigen Dosierung von 10 mg waren daher signifikante Effekte der noradrenergen Stimulation zu erwarten, während die Auftretenswahrscheinlichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen möglichst gering gehalten wurde.

2.3.4 Manipulationscheck: Überprüfung der noradrenergen Stimulation

Um die erfolgreiche noradrenerge Stimulation zu kontrollieren, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten im Untersuchungsverlauf RR- und HF-Messungen durchgeführt und die Konzentration der sAA mittels Speichelprobe bestimmt (Manipulationscheck).

Messungen von RR und HF wurden am aufrecht sitzenden Probanden mit dem Vitaldatenmonitor GE Dinamap® V100 durchgeführt, dazu wurde eine standardmäßige Blutdruckmanschette verwendet, die den Probanden am rechten Oberarm angelegt wurde.

Die Konzentration der sAA wurde an jedem Testungstag mittels sechs verschiedener Speichelproben bestimmt. Zur Entnahme der Speichelproben erhielten die Probanden von dem Versuchsleiter nummerierte Salivetten (Salivette®, Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany). Die Probanden wurden angeleitet, die in der Salivette enthaltene Watterolle im Mund für etwa eine Minute durch leichte Kaufbewegungen mit Speichel zu befeuchten und anschließend in das Plastikröhrchen zurückzugeben. Die Speichelproben wurden bis zum Ende der Testung in einem mit Eis gefüllten Kühlbehälter im Testungsraum deponiert und im Anschluss bis zu ihrer laborchemischen Auswertung bei – 80 °C gelagert. Die Analyse der Speichelproben erfolgte im Neurobiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Konzentration der sAA wurde anhand eines modifizierten enzymatischen Flüssigphasenassays bestimmt (Lorentz et al., 1999).

2.3.5 Weitere Verlaufparameter – Erfassung der psychischen Befindlichkeit

Zusätzlich wurde die aktuelle psychische Befindlichkeit der Probanden mithilfe des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) (Steyer et al., 1997) und der State-Version des State-Trait-Angstinventars (STAI-State) (Spielberger et al., 1983) zu Beginn und Abschluss der Testung erfasst.

Zur Erhebung der psychischen Befindlichkeit der Probanden zum Testzeitpunkt wurde der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) in seiner 12 Items umfassenden Kurzform A verwendet. Dieser erfasst die drei bipolaren Dimensionen „gute vs. schlechte Stimmung“, „Wachheit vs. Müdigkeit“ sowie „Ruhe vs. Unruhe“ anhand von je vier Items (Steyer et al., 1997). Dabei werden die Probanden gebeten, Aussagen zu ihrem momentanen Befinden (beispielsweise „im Moment fühle ich mich ausgeruht“) mithilfe einer fünfstufigen Likert-Skala (von 1 = „überhaupt nicht“ bis 5 = „sehr“) zu bewerten. Hohe Punktzahlen in der jeweiligen Skala sowie ein hoher Gesamtwert deuten dabei auf gut gestimmte, wache, ausgeruhte und innerlich ruhige, gelassene Probanden hin (Steyer et al., 1997).

Aktuelle Angstepfindungen wurden mithilfe der 20 Items umfassenden „State“-Skala des State-Trait-Angstinventars (STAI-State, Spielberger et al., 1983, deutsche Übersetzung Laux et al., 1981) erfasst. Die Items bestehen aus positiv und negativ formulierten selbstbeschreibenden Aussagen (beispielsweise „Ich fühle mich angespannt“ oder „Ich bin vergnügt“),

deren Zutreffen mittels 4-stufiger Likert-Skala (von 1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“) zu beantworten ist. Höhere Punktwerte weisen auf stärkere Ausprägungen des jeweiligen Angstmerkmals hin (Laux et al., 1981).

Die Probanden füllten die Fragebögen an beiden Testungstagen jeweils vor Beginn der Durchführung des AA-Paradigmas sowie nach Abschluss der neuropsychologischen Testung aus.

2.3.6 Die Approach-Avoidance Task

Im Rahmen einer größeren neuropsychologischen Testbatterie wurden die Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden mithilfe eines computerbasierten AA-Paradigmas erfasst, bei dem Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke als Stimuli dienten.

Hierzu wurde eine angepasste Version der von De Houwer et al. (2001) konzipierten, gut validierten (Krieglmeyer and Deutsch, 2010) expliziten „Manikin-Task“ verwendet, bei der die Probanden eine auf dem Bildschirm erscheinende Figur („Manikin“) so schnell wie möglich entweder auf den in der Bildschirmmitte präsentierten Stimulus zubewegen („approach“ bzw. Annäherung) oder sie vom präsentierten Stimulus distanzieren sollten („avoid“ bzw. Vermeidung), indem sie die Pfeiltasten auf einer Tastatur betätigten. Dabei sollten sich die Probanden vorstellen, sie selbst seien die zu bewegende Manikin-Figur.

Als Stimuli wurden Beispielbilder fröhlicher und verärgelter Gesichtsausdrücke weiblicher und männlicher Personen aus der FACES-Database (Ebner et al., 2010) verwendet. Jedes Model wurde jeweils einmal mit jedem Gesichtsausdruck abgebildet; männliche und weibliche sowie fröhliche und verärgerte Gesichter erschienen dabei in quasi-randomisierter Reihenfolge. Abbildung 6 zeigt den detaillierten Ablauf der AAT.

Zur Beurteilung der Performanz der Probanden wurden die Parameter „Reaktionsgeschwindigkeit“ (Zeitspanne zwischen dem Erscheinen des Bildes und der finalen Manikin-Position), „Antwortlatenz“ (Zeitspanne zwischen Erscheinen des Bildes und erstem Tastendruck) und „Antwortrichtigkeit“ (prozentuale richtige Antworten) erhoben.

Die Aufgabe bestand aus zwei Blöcken mit jeweils gegensätzlichen Bedingungen: Im ersten Aufgabenteil sollte die Figur auf fröhliche Gesichtsausdrücke zubewegt und von verärgerten Gesichtsausdrücken wegbewegt werden (kongruente Bedingung), im zweiten Teil war es hingegen Aufgabe der Probanden, die Figur von fröhlichen Gesichtsausdrücken zu distanzieren und auf verärgerte Gesichtsausdrücke zulaufen zu lassen (inkongruente Bedingung).

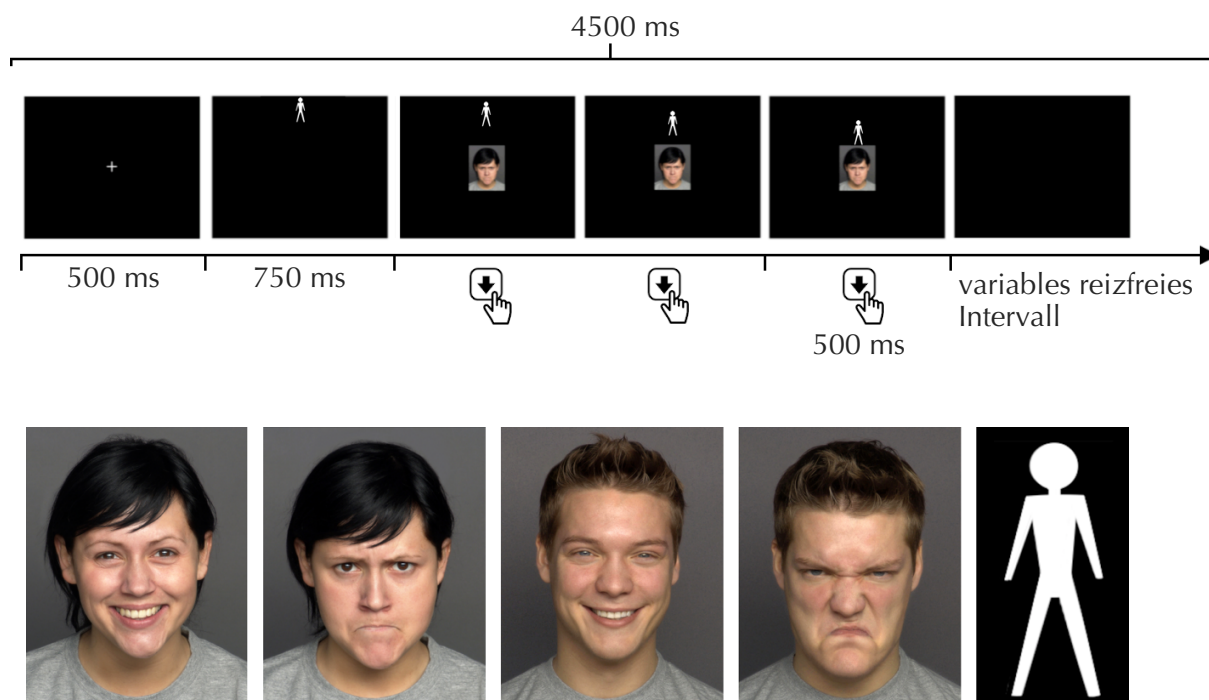


Abbildung 6 Detaillierter Ablauf der Approach-Avoidance Task (AAT), Beispiel für einen inkongruenten Durchlauf (oben) und Beispielbilder männlicher und weiblicher, fröhlicher und verärgelter Gesichter (unten links, modifiziert nach Ebner et al., 2010), Manikin-Figur (unten rechts)

Die Probanden wurden mit einem Abstand von ca. 50 cm vom Computerbildschirm platziert. Der Abstand zur Tastatur mit den Pfeilsymbolen betrug ca. 10 cm; die Tastatur befand sich dabei zwischen Proband und Monitor. Das Computerprogramm wurde gestartet und die Bedienung der Aufwärts- und Abwärts-Pfeiltasten (\uparrow , \downarrow) auf der Tastatur durch den Versuchsleiter erklärt. Die Probanden wurden gebeten, die weitere Aufgabenstellung dem Bildschirm zu entnehmen; dabei wurde ihnen versichert, dass ihnen im Rahmen eines Trainingsdurchlaufs Zeit zum Üben zur Verfügung stünde und mögliche Fragen im Anschluss an den Probedurchlauf gestellt werden könnten.

Durch Drücken der Leertaste auf der Tastatur wurde der Test gestartet. Zu Beginn jedes Durchgangs wurde in der Bildschirmmitte für 500 ms ein weißes Fixationskreuz angezeigt, um die Aufmerksamkeit des Probanden zu zentrieren. Daraufhin erschien die Manikin-Figur entweder im oberen oder im unteren Bildschirmdrittel für eine Dauer von 750 ms, danach wurde zusätzlich das Bild mit dem emotionalen Gesichtsausdruck eingeblendet. Die Probanden sollten nun auf den abgebildeten Gesichtsausdruck reagieren, indem sie die Figur so schnell wie möglich durch mehrmaliges Drücken der Pfeiltasten entweder auf das Bild zu- oder von ihm

wegbewegten. Die Aufgabe war erfüllt, sobald die Figur drei „Schritte“ (entweder in Richtung des Gesichtes oder in Richtung des Bildschirmrandes) zurückgelegt hatte; sie befand sich dann in ihrer endgültigen Position. Dazu musste die jeweilige Pfeiltaste dreimal gedrückt werden, ein Tastendruck entsprach demnach einem Schritt der Manikin-Figur.

Die initiale Positionierung der Figur (oberes Bildschirmdrittel vs. unteres Bildschirmdrittel) erfolgte quasi-randomisiert und mit gleicher Häufigkeit. Erschien sie im oberen Bildschirmdrittel, führte das Drücken der Abwärts-Pfeiltaste zur Annäherung der Figur an das Bild, während sich die Figur bei Betätigung der Aufwärts-Pfeiltaste zum Bildschirmrand hin und somit vom Bild des Gesichtsausdruckes wegbewegte. Erschien die Figur hingegen im unteren Bildschirmdrittel, ließ sie sich auf umgekehrte Weise bewegen: Das Drücken der Aufwärts-Pfeiltaste führte hier zur Annäherung, das Drücken der Abwärts-Taste zur Entfernung der Figur vom Bild. 500 ms nach dem dritten Tastendruck bzw. der finalen Positionierung der Figur verschwanden Figur und Bild; es folgte ein reizfreies Intervall von variabler Länge, in dem ein Schwarzbild angezeigt wurde. Die Gesamtdauer eines Durchgangs (Stimulusintervall mit Reizpräsentation und Reaktion, reizfreies Intervall mit Schwarzbild) betrug dabei stets 4500 ms, danach begann mit der erneuten Einblendung des Fixationskreuzes der nächste Durchgang.

Erfolgte der erste Tastendruck erst nach mehr als 1400 ms, wurde die Länge des Durchgangs auf 5 Sekunden verlängert. Verzögerte sich der erste Tastendruck um mehr als 1500 ms, erschien auf dem Bildschirm eine Aufforderung an den Probanden, schneller zu reagieren. Bewegte der Proband die Figur in die falsche Richtung, wurde für 500 ms eine Fehlermeldung angezeigt; daraufhin wurde direkt der nächste Durchlauf gestartet. Bewegungen in die falsche Richtung und um mindestens 1500 ms verzögerte Antworten wurden dabei als Antwortfehler gewertet.

An jedem der beiden Testungstage absolvierten die Probanden je einen kongruenten sowie einen inkongruenten Aufgabenblock in variierender, zwischen den Probanden balancierter Reihenfolge; diesem gingen jeweils sechs Trainingsdurchläufe voraus. Jeder Aufgabenblock bestand aus 56 Versuchsdurchläufen, sodass jeder Proband an beiden Testungstagen insgesamt 224 Versuchsdurchgänge absolvierte, davon 112 Durchgänge nach noradrenerger Stimulation durch Yohimbin sowie 112 Durchgänge unter Placebo-Bedingungen. Dabei bestand die Hälfte der Versuchsdurchgänge jedes Aufgabenblocks aus Bildern von fröhlichen, die andere Hälfte aus Bildern von verärgerten Gesichtsausdrücken.

Die als affektive Stimuli genutzten Bilder stammen von Ebner, Riedinger & Lindenberger (2010). Es wurden Farbfotos von jeweils 28 weiblichen und männlichen Models genutzt, die

jede der Personen mit einem fröhlichen sowie mit einem verärgerten Gesichtsausdruck zeigen. Hieraus ergab sich eine Auswahl von insgesamt 224 verschiedenen Gesichtsausdrücken. Die Bilder wurden in einer Größe von 2.835 x 3.543 Pixel (JPEG-Format) sowie mit einer Farbtiefe von 32 bit dargestellt. Sie wurden in quasi-randomisierter Reihenfolge präsentiert, sodass der gleiche Gesichtsausdruck (fröhlich / verärgert) nicht häufiger als dreimal hintereinander gezeigt wurde. Die Manikin-Figur war weiß gefärbt, 2,8 cm groß und geschlechtsneutral. Mit jedem Pfeiltastendruck ließ sie sich um 38 Pixel in Richtung Bildschirmrand bzw. Bildschirmmitte bewegen.

Zur Durchführung der AAT wurde ein Dell Latitude E6530-Computer (2,6 GHz, 4 GB RAM) ein Dell E2213-Monitor mit einer Auflösung von 1680 x 1050 Pixel sowie eine standardmäßige Computertastatur mit Pfeilsymbolen verwendet. Reizpräsentation und Erfassung von Reaktionszeiten, Antwortlatenz und Antwortrichtigkeit erfolgten durch die Software E-prime[®] 2.0.

Die adaptierte Manikin-Task wurde in zwei Parallelversionen durchgeführt, die sich in der Reihenfolge der zu absolvierenden Aufgabenblöcke (kongruent vs. inkongruent) unterschieden. Die Zuteilung der Testversion erfolgte quasi-randomisiert, sodass ein Teil der Probanden am ersten Testungstag mit dem kongruenten Aufgabenblock sowie am zweiten Testtermin mit dem inkongruenten Aufgabenblock begann, während der andere Teil der Probanden die Manikin-Task in umgekehrter Reihenfolge absolvierte.

2.4 Untersuchungsablauf

Jeder Proband absolvierte zwei separate Testungen im Abstand von drei Tagen. An den jeweiligen Testungstagen erhielten die Probanden (wie auch die entsprechenden Kontrollprobanden) quasi-randomisiert entweder 10 mg Yohimbin (Spiegel[®], DESMA) oder ein Placebo (P-Tabletten, Lichtenstein[®]), sodass alle Probanden die Testung jeweils einmal unter Verum- sowie unter Placebo-Bedingungen durchliefen.

Die Zuteilung von Wirkstoff und Placebo erfolgte dabei durch eine separate Person und war dem Versuchsleiter und dem Probanden zum Testzeitpunkt nicht bekannt (doppel-blindes Design). Der Testungsablauf war an beiden Messtagen identisch; das AA-Paradigma wurde dabei in zwei Parallelversionen (A, B) durchgeführt.

Die Probanden wurden zuvor gebeten, an beiden Testungstagen mindestens zwei Stunden vor Testbeginn keine feste Nahrung und ca. 30 Minuten vor Testbeginn keine Flüssigkeiten mehr zu sich zu nehmen; zudem sollten sie auf koffeinhaltige Nahrungsmittel verzichten.

Der zeitliche Ablauf an den jeweiligen Testungstagen ist in Abbildung 7 dargestellt. Beide Testungstage begannen jeweils um 9:30 Uhr. Um 9:35 Uhr erfolgte als Baseline-Messung die erste Messung von RR und HF; zudem wurde die erste Speichelprobe mittels Salivette abgenommen. Nach Abnahme der zweiten Speichelprobe (9:43 Uhr) wurden um 9:45 Uhr entweder 10 mg Yohimbin oder das Placebo oral verabreicht. Es schloss sich eine 60-minütige Wartezeit unter Aufsicht des Untersuchungsleiters an, während derer die Probanden gebeten wurden, den MDBF- und STAI-S-Fragebogen zu beantworten. Um 10:45 Uhr wurde die dritte Speichelprobe abgenommen, es folgten erneute Messungen von RR und HF. Im direkten Anschluss begann die neuropsychologische Testung mit der AAT, an die sich, unterbrochen durch die vierte Speichelprobe und die erneute Messung von RR und HF (11:15 Uhr), die weiteren Tests der Testbatterie anschlossen. Nach Beendigung der neuropsychologischen Testung wurde um 11:45 die fünfte Speichelprobe abgenommen und nochmals RR und HF erhoben; zudem wurden die Probanden erneut gebeten, die Fragebögen MDBF und STAI-S auszufüllen. Um 12:15 Uhr endete der Testungstag mit der Abnahme der sechsten Speichelprobe sowie der letzten Messung von RR und HF.

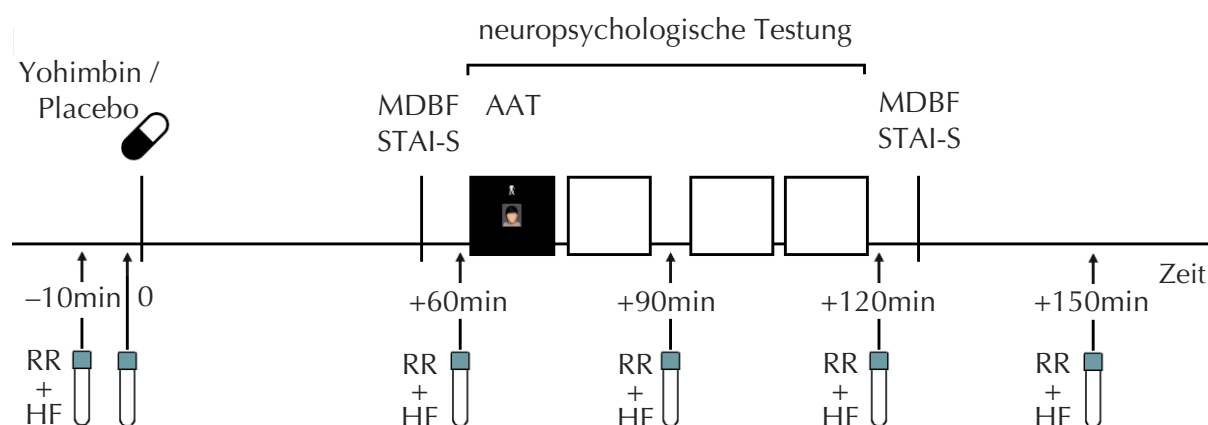


Abbildung 7 Zeitlicher Ablauf am Tag der Testung: Entnahme der Speichelproben (Röhrchen mit blauer Kappe), Messung von Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF), Erhebung des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF) und des State-Trait-Anxiety-Fragebogen (STAI-S), Durchführung der Approach-Avoidance Task (AAT) im Rahmen einer größeren neuropsychologischen Testbatterie (eigene Darstellung)

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenauswertung wurde IBM® SPSS® Statistics Version 27.0 verwendet. Die demographischen und klinischen Merkmale der Stichprobe (inkl. der Skalenwerte der Depressionsskalen HDRS₁₇, MADRS und BDI-II sowie der ETI- und CTQ-Skalen für frühe traumatische Erfahrungen) wurden anhand einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) für kontinuierliche Variablen oder anhand asymptotischer χ^2 -Tests für dichotome Variablen bestimmt. Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen (MD+/ FT+, MD+/ FT-, MD-/ FT+, MD-/ FT-) wurden Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests durchgeführt.

Die Daten der Messungen der abhängigen Variablen RR, HF und sAA-Konzentration (Manipulationscheck) wurden mithilfe mehrfaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholung erhoben. Für die Variablen RR und HF lag diesen ein 2x4x5-faktorielles Auswertungsdesign (Intervention [Placebo vs. Yohimbin] x Gruppe [MD+/ FT+ vs. MD+/ FT- vs. MD-/ FT+ vs. MD-/ FT-] x Zeit [Messzeitpunkte t = 1 bis 5, 1= -10 min, 2= +60 min, 3= + 90 min, 4= +120 min, 5= +150 min]) zugrunde; bei der Variable sAA handelte es sich um ein 2x4x6-faktorielles Auswertungsdesign (Intervention [Placebo vs. Yohimbin] x Gruppe [MD+/ FT+ vs. MD+/ FT- vs. MD-/ FT+ vs. MD-/ FT-] x Zeit [Messzeitpunkte t = 1 bis 6, 1= -10 min, 2= - 2 min, 3= +60 min, 4= + 90 min, 5= +120 min, 6= +150 min]). Als abhängige Variablen wurden auch die Punktwerte der MDBF- und STAI-S-Fragebögen mittels messwiederholter ANOVA analysiert; dieser lag jeweils ein 2x4x2-faktorielles Auswertungsdesign (Intervention x Gruppe x Zeit) zugrunde.

Der Einfluss einer noradrenergen Stimulation mittels Yohimbin auf das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten der Probanden wurde ebenfalls anhand messwiederholter ANOVA untersucht; dieser lag ein 2x2x2x4-faktorielles Auswertungsdesign mit den Innersubjektfaktoren „Emotion“ (fröhliche vs. ärgerliche Gesichter), „Bewegungsrichtung“ (Annäherung vs. Vermeidung) und „Intervention“ (Yohimbin vs. Placebo) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (MD+/FT+ vs. MD+/FT- vs. MD-/FT+ vs. MD-/FT-) zugrunde.

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

3 Ergebnisse

Zu Beginn der Ergebnisdarstellung wird die Stichprobe beschrieben und auf ihre Vergleichbarkeit hin untersucht, daran schließt sich die Darstellung der Ergebnisse des Manipulationschecks und der Abfrage der subjektiven psychischen Befindlichkeit an.

Zur Untersuchung der Hypothesen I, I a und I b wird anschließend das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten der Probanden unter Placebo-Bedingungen analysiert. Nachfolgend wird zur Untersuchung der Hypothesen II, II a und II b der Einfluss der noradrenergen Stimulation auf das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten aller Probandengruppen überprüft.

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt umfasste die Stichprobe 131 Probanden zwischen 19 und 59 Jahren, darunter 27 Probanden mit MD und FT (Gruppe MD+/ FT+), 26 Probanden mit MD ohne FT (Gruppe MD+/ FT-), 30 gesunde Probanden mit FT (Gruppe MD-/ FT+) und 48 gesunde Kontrollprobanden ohne FT (Gruppe MD-/ FT-). Die demographischen und klinischen Charakteristika der Stichprobe werden in Tabelle 1 dargestellt.

Hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildungsniveau zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Weibliche Probanden zeigten zudem keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Einnahme hormoneller Kontrazeption sowie der Zyklusphase an den jeweiligen Testungstagen.

Die Auswertung der psychometrischen Ergebnisse aus den Fragebögen HDRS₁₇, MADRS und BDI-II ergab einen signifikanten Unterschied der Depressivität zwischen den Gruppen. Wie erwartet wiesen beide Depressionsgruppen (MD+/ FT+, MD+/ FT-) signifikant höhere Summenwerte in den HDRS₁₇-, MADRS- und BDI-II-Skalen im Vergleich zu den beiden gesunden Probandengruppen (MD-/ FT+, MD-/ FT-) auf, jedoch zeigten sich weder zwischen den jeweiligen MD-Gruppen (MD+/ FT+ vs. MD+/ FT-) noch zwischen den gesunden Gruppen (MD-/ FT+ vs. MD-/ FT-) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Depressivität.

Zusätzlich zur aktuellen Diagnose einer MD erfüllten 19 Probanden die Kriterien des DSM-IV für eine oder mehrere aktuelle psychiatrische Komorbiditäten, davon 12 Probanden der Gruppe MD+/ FT+ (fünf Probanden mit PTBS, zwei Probanden mit phobischer Störung, ein Proband mit Dysthymie, drei Probanden mit Persönlichkeitsstörung, ein Proband mit

Essstörung, ein Proband mit somatoformer Schmerzstörung) und sieben Probanden der Gruppe MD+/ FT- (vier Probanden mit phobischer Störung, ein Proband mit Dysthymie, zwei Probanden mit Persönlichkeitsstörung, ein Proband mit somatoformer Schmerzstörung).

Die Auswertung der psychometrischen Ergebnisse der ETI- und CTQ-Skalen ergab auch hinsichtlich früher traumatischer Erfahrungen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wie zu erwarten wiesen Patienten und Probanden mit FT (MD+/ FT+, MD-/ FT+ signifikant höhere Gesamt- und Subskala-Summenwerte in den ETI- und CTQ-Skalen auf als Probanden der Gruppen MD+/ FT- und MD-/ FT-.

Für den ETI-Gesamtsummenwert, die ETI-Subskala „Körperlicher Missbrauch“ sowie die CTQ-Subskalen „Körperlicher Missbrauch“ und „Sexueller Missbrauch“ zeigten sich weder innerhalb der Gruppen mit FT noch innerhalb der Gruppen ohne FT signifikante Unterschiede (MD+/ FT+ = MD-/ FT+ > MD+/ FT- = MD-/ FT-). In der ETI-Subskala „Sexueller Missbrauch“ wiesen depressive Probanden mit FT keine signifikant höheren Summenwerte auf als gesunde Probanden mit FT; lediglich die Gruppen MD+/ FT+ und MD+/ FT- unterschieden sich signifikant (MD+/ FT+ = MD-/ FT+; MD+/ FT+ > MD+/ FT-; MD+/ FT- = MD-/ FT-; MD-/ FT+ = MD+/ FT-). Auch in der CTQ-Gesamtwertung zeigten Probanden der Gruppen mit FT signifikant höhere Summenwerte als Probanden ohne FT; signifikante Unterschiede fanden sich darüber hinaus auch innerhalb der Gruppen ohne FT (MD+/ FT+ = MD-/ FT+ > MD+/ FT- > MD-/ FT-).

Die Summenwerte des STAI-T zur Messung der Trait-Ängstlichkeit waren in beiden MD-Gruppen signifikant höher als in den gesunden Gruppen; im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wies jedoch auch die Gruppe Gesunder mit FT signifikant erhöhte Summenwerte auf (MD+/ FT+ = MD+/ FT- > MD-/ FT+ > MD-/ FT-).

Tabelle 1

Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Variablen	MD+ / FT+	MD+ / FT-	MD- / FT+	MD- / FT-	Statistik
	<i>N</i> = 27	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 30	<i>N</i> = 48	
Geschlecht (w/m)	14/13	14/12	18/12	27/21	<i>p</i> = .934
Alter M (SD)	40.04 (11.10)	34.35 (11.10)	33.73 (10.35)	35.08 (10.38)	<i>p</i> = .113
Bildung in Schuljahren M (SD)	11.22 (1.50)	12.00 (1.39)	11.67 (1.49)	11.77 (1.51)	<i>p</i> = .268
Schulabschluss					<i>p</i> = .145
Abitur	14	18	19	31	
Realschulabschluss	7	8	9	14	
Hauptschulabschluss	6	0	2	3	
Body Mass Index M (SD)	24.91 (2.93)	22.64 (3.27)	23.77 (3.56)	23.16 (3.12)	<i>p</i> = .057
hormonelle Kontrazeption (Frauen, ja / nein)	4/14	5/9	6/14	6/27	<i>p</i> = .716
Zyklusphase (Frauen, follikulär / luteal)					
Testung 1	7/6	9/3	11/4	12/11	<i>p</i> = .907
Testung 2	6/7	10/2	11/4	14/9	<i>p</i> = .792
Anzahl früherer depressiver Episoden M (SD)	5.38 (5.37)	3.29 (2.54)	0.10 (0.31)	0.00 (0.00)	<i>p</i> < .001***
Depressive Symptomatik					
BDI-II Summenwert (SD)	M 25.93 (8.63)	24.49 (7.18)	4.81 (4.52)	1.56 (1.83)	<i>p</i> < .001***
HDRS ₁₇ Summenwert (SD)	M 21.59 (6.18)	23.87 (5.61)	1.21 (.190)	0.43 (.71)	<i>p</i> < .001***
MADRS Summenwert M (SD)	27.48 (7.78)	28.12 (5.90)	1.87 (1.91)	0.73 (1.22)	<i>p</i> < .001***

*** *p* < .001, ** *p* < .01

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Variablen	MD+ /	MD+ /	MD- /	MD- /	Statistik
	FT+	FT-	FT+	FT-	
	<i>N</i> = 27	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 30	<i>N</i> = 48	
Frühe Traumatisierung					
ETI					
Summenwert M (SD)	704.30 (452.40)	174.54 (169.13)	564.40 (344.13)	15.67 (22.05)	<i>p</i> < .001***
Generelle Traumata M (SD)	101.42 (90.67)	35.12 (52.57)	99.77 (96.61)	5.69 (13.42)	<i>p</i> < .001***
Körperlicher Missbrauch M (SD)	163.74 (132.90)	12.69 (20.46)	137.87 (112.87)	3.85 (8.26)	<i>p</i> < .001***
Emotionaler Missbrauch M (SD)	368.30 (262.24)	123.58 (135.97)	283.77 (218.07)	5.83 (13.44)	<i>p</i> < .001***
Sexueller Missbrauch M (SD)	70.85 (157.65)	3.15 (7.26)	43.00 (79.18)	0.29 (1.75)	<i>p</i> < .001***
CTQ					
Summenwert M (SD)	68.48 (17.69)	39.35 (10.20)	60.04 (15.36)	30.65 (5.93)	<i>p</i> < .001***
Emotionaler Missbrauch M (SD)	17.48 (4.55)	9.04 (3.48)	14.02 (5.56)	6.04 (1.40)	<i>p</i> < .001***
Körperlicher Missbrauch M (SD)	11.93 (5.11)	5.27 (0.53)	11.12 (5.02)	5.33 (1.00)	<i>p</i> < .001***
Sexueller Missbrauch M (SD)	9.85 (5.87)	5.56 (1.26)	9.44 (4.73)	5.00 (0.00)	<i>p</i> < .001***
Emotionale Vernachlässigung M (SD)	17.95 (4.26)	12.52 (4.46)	15.52 (4.26)	8.15 (3.09)	<i>p</i> < .001***
Körperliche Vernachlässigung M (SD)	11.27 (4.2)	7.17 (2.03)	10.27 (5.11)	6.13 (2.02)	<i>p</i> < .001***
STAI-T Summenwert M (SD)	57.96 (8.78)	56.54 (9.86)	34.86 (8.4)	28.46 (6.41)	<i>p</i> < .001***

*** *p* < .001, ** *p* < .01

Abkürzungen: Major Depression (MD), frühe Traumatisierung (FT), Beck Depressionsinventar (BDI-II), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Early Trauma Inventory (ETI), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (STAI-T), Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD)

3.2 Manipulationscheck: Physiologische Parameter

Die unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen erhobenen physiologischen Parameter (systolischer und diastolischer RR, HF, sAA) wurden anhand messwiederholter Varianzanalysen mit den Faktoren „Intervention“ (Yohimbin vs. Placebo) x „Gruppe“ (MD+/ FT+ vs. MD+/ FT- vs. MD-/ FT+ vs. MD-/ FT-) x „Zeit“ (Messzeitpunkte) untersucht.

3.2.1 Blutdruck

Die systolischen und diastolischen RR-Werte wurden anhand einer messwiederholten 2x4x5-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Intervention“, „Gruppe“ und „Zeit“ untersucht.

Hinsichtlich des systolischen RR ergab die messwiederholte ANOVA eine signifikante Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{4,492} = 21.25, p < .001$). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,123} = 86.24, p < .001$) sowie ein signifikanter Zeiteffekt ($F_{3,406} = 39.80, p < .001$).

Für den Faktor „Gruppe“ zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($F_{3,123} = .28, p = .839$). Auch die Interaktionen „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{9,406} = 1.07, p = .386$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{12,492} = 1.27, p = .235$) erwiesen sich als nicht signifikant. So konnte gruppenunabhängig im Untersuchungsverlauf nach Yohimbin-Einnahme im Vergleich zur Placebo-Bedingung eine signifikant stärkere Steigerung des systolischen RR beobachtet werden. In der Baseline-Messung (Messzeitpunkt t1) zeigten sich die systolischen RR-Werte aller Probandengruppen vergleichbar.

In Bezug auf die diastolischen RR-Werte zeigte sich ebenfalls eine signifikante Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{3,458} = 7.87, p < .001$); auch ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,122} = 34.05, p < .001$) und ein signifikanter Zeiteffekt ($F_{3,450} = 26.13, p < .001$) konnten beobachtet werden.

Für den Faktor „Gruppe“ zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($F_{3,122} = .26, p = .854$). Auch die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{11,450} = 1.74, p = .061$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{11,458} = 1.14, p = .330$) erwiesen sich erneut als nicht signifikant. Dementsprechend konnte im Vergleich zur Placebo-Bedingung ebenfalls eine signifikant stärkere, gruppenunabhängige Steigerung der diastolischen RR-Werte nach Yohimbin-Einnahme beobachtet werden. In der Baseline-Messung (Messzeitpunkt t1) zeigten sich auch die diastolischen RR-Werte aller Probandengruppen vergleichbar.

In Abbildung 8 werden die mittleren systolischen und diastolischen RR-Werte im Untersuchungsverlauf dargestellt.

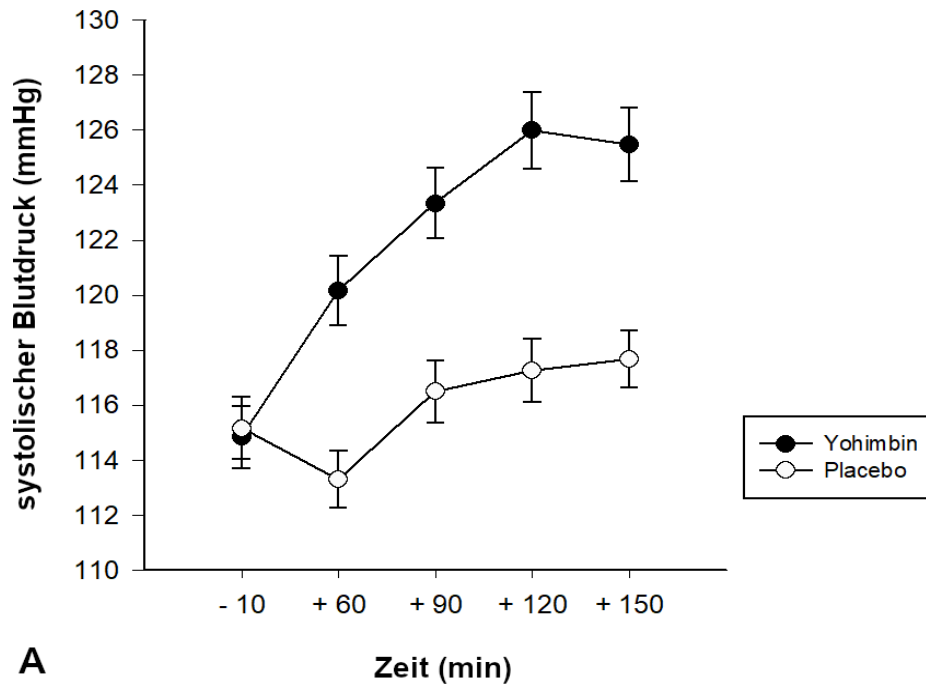
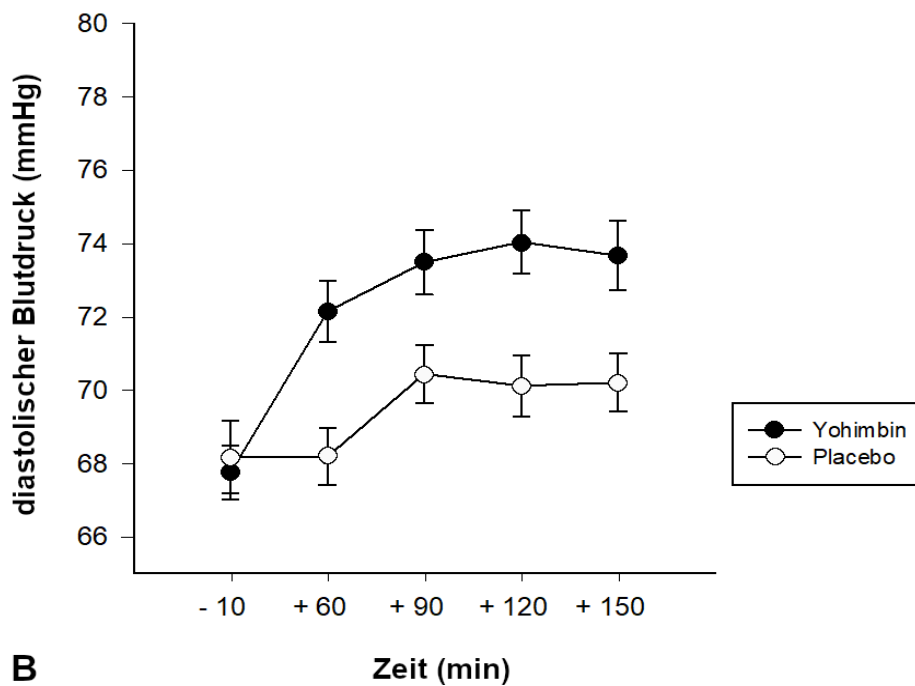
**A****B**

Abbildung 8 Steigungsverlauf der mittleren systolischen (A) und diastolischen Blutdruckwerte (B) (RR, in mmHg) aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen; angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM)

3.2.2 Herzfrequenz

Auch die HF-Werte wurden anhand einer messwiederholten 2x4x5-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Intervention“, „Gruppe“ und „Zeit“ untersucht.

Hinsichtlich der HF ergab die messwiederholte ANOVA eine signifikante Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{3,455} = 4.00$, $p = .004$) sowie einen signifikanten Zeiteffekt ($F_{2,346} = 77.59$, $p < .001$).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,123} = .36$, $p = .548$) sowie für den Faktor „Gruppe“ ($F_{3,123} = 2.41$, $p = .070$) nachgewiesen werden. Auch die Interaktionen „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{8,346} = .99$, $p = .447$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{11,455} = .87$, $p = .569$) erwiesen sich als nicht signifikant. So konnte gruppenunabhängig im Untersuchungsverlauf sowohl unter Yohimbin- als auch unter Placebo-Bedingungen ein signifikanter HF-Abfall beobachtet werden, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt der Yohimbin-Einnahme. Auch in der Baseline-Messung (Messzeitpunkt t1) zeigten sich die HF-Werte aller Probandengruppen vergleichbar.

Abbildung 9 zeigt die mittleren HF-Werte im Untersuchungsverlauf.

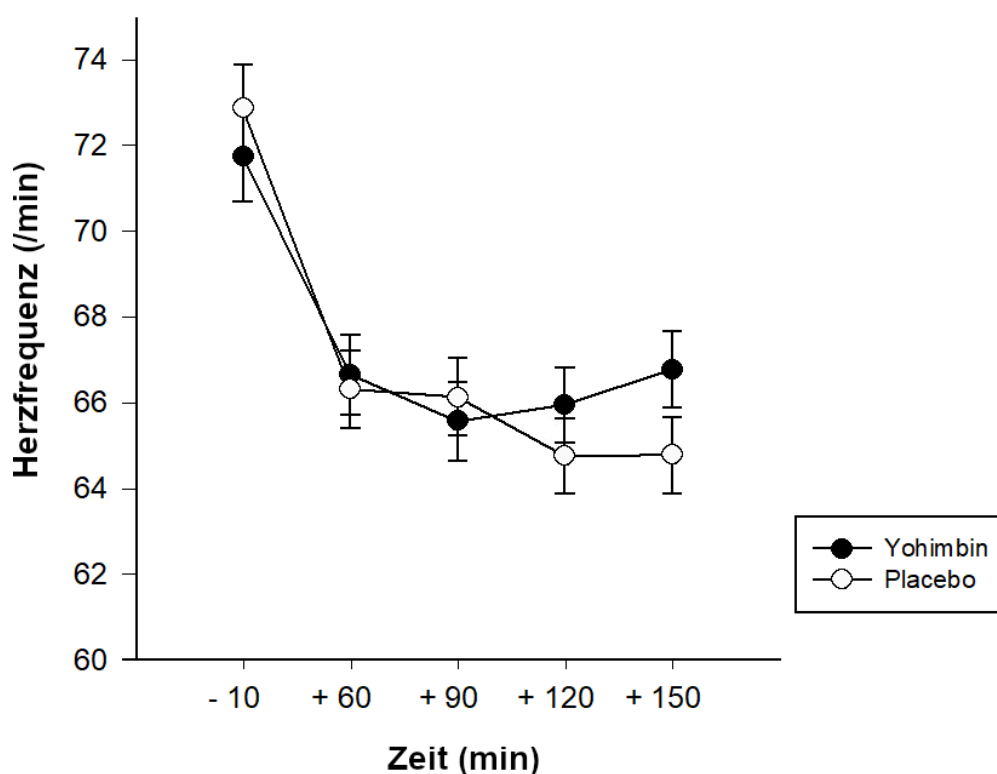


Abbildung 9 Mittlere Herzfrequenzwerte (HF, /min) aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen; angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM)

3.2.3 Speichel- α -Amylase

Die Konzentration der sAA wurde anhand einer messwiederholten 2x4x6-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Intervention“, „Gruppe“ und „Zeit“ analysiert.

Die messwiederholte ANOVA ergab eine signifikante Interaktion der Faktoren „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{4,528} = 10.20$, $p < .001$). Auch ein signifikanter Unterschied für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,20} = 27.15$, $p < .001$) und ein signifikanter Zeiteffekt ($F_{3,387} = 25.73$, $p < .001$) konnten beobachtet werden.

Für den Faktor „Gruppe“ zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($F_{3,120} = 1.29$, $p = .281$); auch für die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{9,387} = 77$, $p = .651$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{13,528} = 1.24$, $p = .245$) ergab sich kein signifikanter Unterschied. So konnte gruppenunabhängig nach Yohimbin-Einnahme eine signifikant höhere Konzentrationssteigerung der sAA beobachtet werden als unter Placebo-Bedingungen. In der Baseline-Messung (Messzeitpunkt t1, t2) zeigte sich die Konzentration der sAA in allen Probandengruppen vergleichbar.

Abbildung 10 zeigt die mittlere Konzentration der sAA im Untersuchungsverlauf.

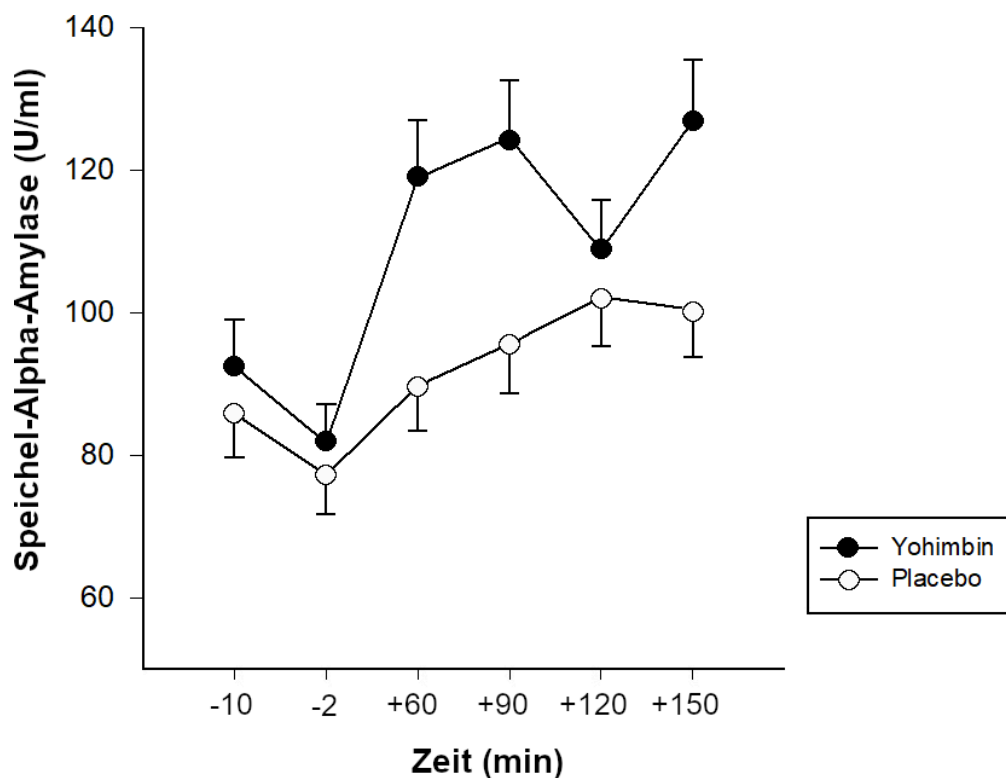


Abbildung 10 Mittlere Konzentration der Speichel- α -Amylase (sAA, in U/ml) aller Probandengruppen im Untersuchungsverlauf unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen; angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM)

3.3 Psychische Befindlichkeit zum Zeitpunkt der Testungen

Die im Rahmen der Testung erhobenen psychometrischen Parameter (aktuelle psychische Befindlichkeit, erfasst anhand des MDBF und des STAI-State) wurden mithilfe messwiederholter Varianzanalysen mit den Faktoren „Intervention“ (Yohimbin vs. Placebo) x „Gruppe“ (MD+/ FT+ vs. MD+/ FT- vs. MD-/ FT+ vs. MD-/ FT-) x „Zeit“ (Messzeitpunkte) untersucht.

3.3.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Die Auswertung der drei Subskalen des MDBF erfolgte anhand einer messwiederholten 2x4x2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Intervention“, „Gruppe“ und „Zeit“.

Hinsichtlich der subjektiven Stimmungslage („Gute vs. schlechte Stimmung“) ergab die messwiederholte ANOVA einen signifikanten Unterschied für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,122} = 194.37, p < .001$). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Zeit- ($F_{1,122} = 104.9, p < .001$) und Gruppeneffekt ($F_{3,122} = 35.78, p < .001$). Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests wiesen dabei in beiden depressiven Probandengruppen signifikant niedrigere Skalenwerte entsprechend einer negativeren Grundstimmung nach; innerhalb der depressiven und gesunden Gruppen zeigten sich hingegen keine Unterschiede ($MD+/ FT+ = MD+/ FT- > MD-/ FT+ = MD-/ FT-, p < .001$). Auch für die Interaktionen „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{1,122} = 210.33, p < .001$), „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = 5.81, p = .001$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = 9.44, p < .001$) zeigte sich ein signifikanter Unterschied. So wiesen die Probanden gemessen an signifikant niedrigeren Skalenwerten nach Yohimbin-Einnahme gruppenübergreifend eine negativere Stimmungslage auf als unter Placebo-Bedingungen, mit im Untersuchungsverlauf signifikant steigenden Skalenwerten unter Yohimbin- und sinkender Tendenz unter Placebo-Bedingungen.

In Hinblick auf die Subskala „Wachheit vs. Müdigkeit“ erbrachte die messwiederholte ANOVA ebenfalls ein signifikantes Ergebnis für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,122} = 5.56, p = .020$) sowie signifikante Zeit- ($F_{1,122} = 55.52, p < .001$) und Gruppeneffekte ($F_{3,122} = 24.23, p < .001$). Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests wiesen auch hier signifikant niedrigere Skalenwerte in beiden depressiven Probandengruppen entsprechend einer stärkeren Müdigkeit nach; innerhalb der depressiven und gesunden Gruppen konnten jedoch erneut keine Unterschiede beobachtet werden ($MD+/ FT+ = MD+/ FT- > MD-/ FT+ = MD-/ FT-, p < .001$). Auch die Interaktion „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = 2.72, p = .048$) erwies sich als signifikant, nicht jedoch die Interaktionen „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{1,122} = .19, p = .665$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = .31, p = .821$). So präsentierten sich die Probanden gemessen an signifikant niedrigeren Skalenwerten nach Yohimbin-Einnahme gruppenübergreifend wacher

als unter Placebo-Bedingungen, mit einer zunehmenden Müdigkeit entsprechenden sinkenden Skalenwerten im Untersuchungsverlauf.

Hinsichtlich der Subskala „Ruhe vs. Unruhe“ ergab die messwiederholte ANOVA erneut ein signifikantes Ergebnis für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,122} = 115.00$, $p < .001$) sowie signifikante Zeit- ($F_{1,122} = 15.95$, $p < .001$) und Gruppeneffekte ($F_{3,122} = 24.91$, $p < .001$). Hier wiesen Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests in beiden depressiven Probandengruppen signifikant höhere Skalenwerte entsprechend einer höheren inneren Unruhe nach; es zeigten sich hingegen keine Unterschiede innerhalb der depressiven und gesunden Gruppen ($MD+/FT+ = MD+/FT- > MD-/FT+ = MD-/FT-$, $p < .001$). Die Interaktionen „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{1,122} = 4.70$, $p < .001$), „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = 5.87$, $p = .001$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,122} = 4.70$, $p = .004$) erwiesen sich ebenfalls als signifikant. So bewerteten die Probanden sich gemessen an signifikant niedrigeren Skalenwerten nach Yohimbin-Einnahme gruppenübergreifend als unruhiger bzw. angespannter als unter Placebo-Bedingungen. Im Untersuchungsverlauf stiegen die Skalenwerte unter Yohimbin-Bedingungen entsprechend einer zunehmenden inneren Ruhe, während unter Placebo-Bedingungen einer Zunahme der allgemeinen Anspannung entsprechende leicht sinkende Skalenwerte beobachtet wurden. Eine Übersicht der mittleren MDBF-Subskalenwerte der jeweiligen Probandengruppen findet sich in Tabelle 2.

3.3.2 State-Trait-Angstinventar (STAI-S)

Auch die Ergebnisse des STAI-S wurden anhand einer messwiederholten $2 \times 4 \times 2$ -faktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Intervention“, „Gruppe“ und „Zeit“ untersucht.

Es konnte kein signifikanter Unterschied für den Haupteffekt „Intervention“ ($F_{1,127} = .01$, $p = .926$) beobachtet werden, jedoch zeigten sich signifikante Zeit- ($F_{1,127} = 34.45$, $p < .001$) und Gruppeneffekte ($F_{3,127} = 38.64$, $p < .001$). Bonferroni-korrigierte post-hoc-Tests ergaben dabei signifikant höhere STAI-S-Summenwerte in beiden depressiven Probandengruppen ($MD+/FT+ > MD+/FT- > MD-/FT+ = MD-/FT-$, $p < .001$), demnach zeigten die depressiven Probanden sowohl unter Yohimbin- als auch unter Placebo-Bedingungen signifikant höhere STAI-S-Summenwerte. Weder die Interaktion „Intervention“ x „Zeit“ ($F_{1,127} = 1.36$, $p = .246$) noch die Interaktionen „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .93$, $p = .431$) und „Intervention“ x „Zeit“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .40$, $p = .752$) wiesen signifikante Unterschiede auf. So wurde kein Einfluss der Yohimbin-Einnahme auf die Ergebnisse des STAI-S beobachtet, obwohl die STAI-S-Punktwerte im Untersuchungsverlauf gruppenübergreifend signifikant anstiegen. Die mittleren Skalenwerte des STAI-S der jeweiligen Probandengruppen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Subjektive psychische Befindlichkeit der Probanden unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

	MD+ / FT+	MD+ / FT-	MD- / FT+	MD- / FT-
	<i>N</i> = 27	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 30	<i>N</i> = 48
MDBF				
„Gut vs. schlecht“				
Placebo M (SD)				
Zeitpunkt 1	13.78 (3.53)	12.84 (3.06)	17.11 (2.50)	18.02 (1.38)
Zeitpunkt 2	13.04 (3.28)	12.68 (2.73)	16.07 (3.87)	17.45 (1.97)
Yohimbin M (SD)				
Zeitpunkt 1	9.89 (1.58)	10.16 (1.11)	10.44 (1.19)	10.74 (0.90)
Zeitpunkt 2	13.33 (3.32)	12.56 (3.11)	16.26 (2.85)	17.21 (2.43)
„Wach vs. müde“				
Placebo M (SD)				
Zeitpunkt 1	10.48 (3.69)	10.84 (3.59)	13.93 (3.86)	15.21 (2.945)
Zeitpunkt 2	8.96 (3.32)	9.60 (3.39)	11.88 (3.59)	14.15 (3.50)
Yohimbin M (SD)				
Zeitpunkt 1	11.00 (4.53)	11.12 (3.56)	14.93 (2.76)	15.62 (3.12)
Zeitpunkt 2	9.74 (3.41)	10.24 (2.80)	12.48 (3.20)	14.91 (3.51)
„Ruhe vs. Unruhe“				
Placebo M (SD)				
Zeitpunkt 1	13.70 (3.50)	14.08 (3.68)	17.04 (1.81)	17.60 (2.08)
Zeitpunkt 2	12.48 (3.30)	12.08 (3.73)	15.70 (3.34)	16.40 (2.70)
Yohimbin M (SD)				
Zeitpunkt 1	10.19 (2.04)	10.80 (1.53)	11.48 (1.70)	11.06 (1.48)
Zeitpunkt 2	12.19 (3.98)	12.32 (3.75)	15.63 (3.70)	16.51 (2.52)
STAI-S				
Placebo M (SD)				
Zeitpunkt 1	44.96 (10.03)	43.36 (9.32)	33.79 (5.22)	30.68 (5.03)
Zeitpunkt 2	47.22 (9.77)	47.71 (9.97)	37.09 (8.35)	32.10 (6.00)
Yohimbin M (SD)				
Zeitpunkt 1	45.93 (9.55)	44.88 (9.05)	33.15 (7.53)	30.70 (5.74)
Zeitpunkt 2	46.48 (10.76)	47.48 (10.02)	36.36 (8.22)	32.98 (7.16)

Abkürzungen: Major Depression (MD), Frühe Traumatisierung (FT), Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF), State-Trait-Angstinventar, State-Version (STAI-S), Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD)

3.4 Ergebnisse der Approach-Avoidance Task

Zur Beurteilung der Performanz in der AAT wurden Reaktionszeit, Antwortlatenz und Antwortrichtigkeit der Probanden analysiert. Die Ergebnisse wurden anhand messwiederholter Varianzanalysen mit den Innersubjektfaktoren „Emotion“ (freundliche vs. ärgerliche Gesichter), „Bewegungsrichtung“ (Annäherung vs. Vermeidung) und „Intervention“ (Yohimbin vs. Placebo) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (MD+/ FT+ vs. MD+/ FT– vs. MD–/ FT+ vs. MD–/ FT–) sowie Bonferroni-korrigierter post-hoc-Tests untersucht. Eine Übersicht der jeweiligen Mittelwerte findet sich in Tabelle 3.

3.4.1 Reaktionszeit

Hinsichtlich der Reaktionszeit ergab die messwiederholte ANOVA signifikante Effekte für die Faktoren „Emotion“ ($F_{1,127} = 7.51, p = .007$) und „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 67.67, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion der Faktoren „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 85.33, p < .001$). Anhand Bonferroni-korrigierter post-hoc-Tests ließen sich die signifikanten Ergebnisse gruppenübergreifend insbesondere auf die kongruente Testbedingung mit fröhlichen Gesichtsausdrücken (fröhlich – Annäherung) zurückführen.

Es konnte hingegen weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,127} = 2.56, p = .113$) noch ein signifikanter Gruppeneffekt ($F_{3,127} = 1.50, p = .220$) nachgewiesen werden. Auch die Interaktionen „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = .26, p = .608$), „Intervention“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .43, p = .732$), „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .39, p = .762$) und „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .76, p = .518$) erwiesen sich nicht als signifikant.

Demnach ließen sich unter kongruenten Bedingungen (fröhlich – Annäherung, ärgerlich – Vermeidung) gruppenübergreifend signifikant kürzere Reaktionszeiten beobachten; zudem zeigte sich gruppenübergreifend eine kürzere Reaktionszeit bei der Antwort auf fröhliche Gesichter im Vergleich zu der Antwort auf ärgerliche Gesichter. Die Probanden zeigten darüber hinaus eine kürzere Reaktionszeit während der Annäherungsbewegungen.

Es konnte jedoch kein Einfluss der Yohimbin-Einnahme auf die Reaktionszeit der Probanden beobachtet werden, zudem unterschieden sich die einzelnen Gruppen weder unter Placebo- noch unter Yohimbin-Bedingungen in ihrer Reaktionszeit.

Für die Interaktionen „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = .34, p = .564$), „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .51, p = .679$), „Intervention“ x „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.30, p = .283$), „Intervention“ x „Emotion“ ($F_{3,127} = 1.10, p = .296$), „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .33, p = .805$), „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.30, p = .284$) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 11 zeigt die durchschnittlichen Reaktionszeiten der Probanden in den kongruenten und inkongruenten Bedingungen. Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM).

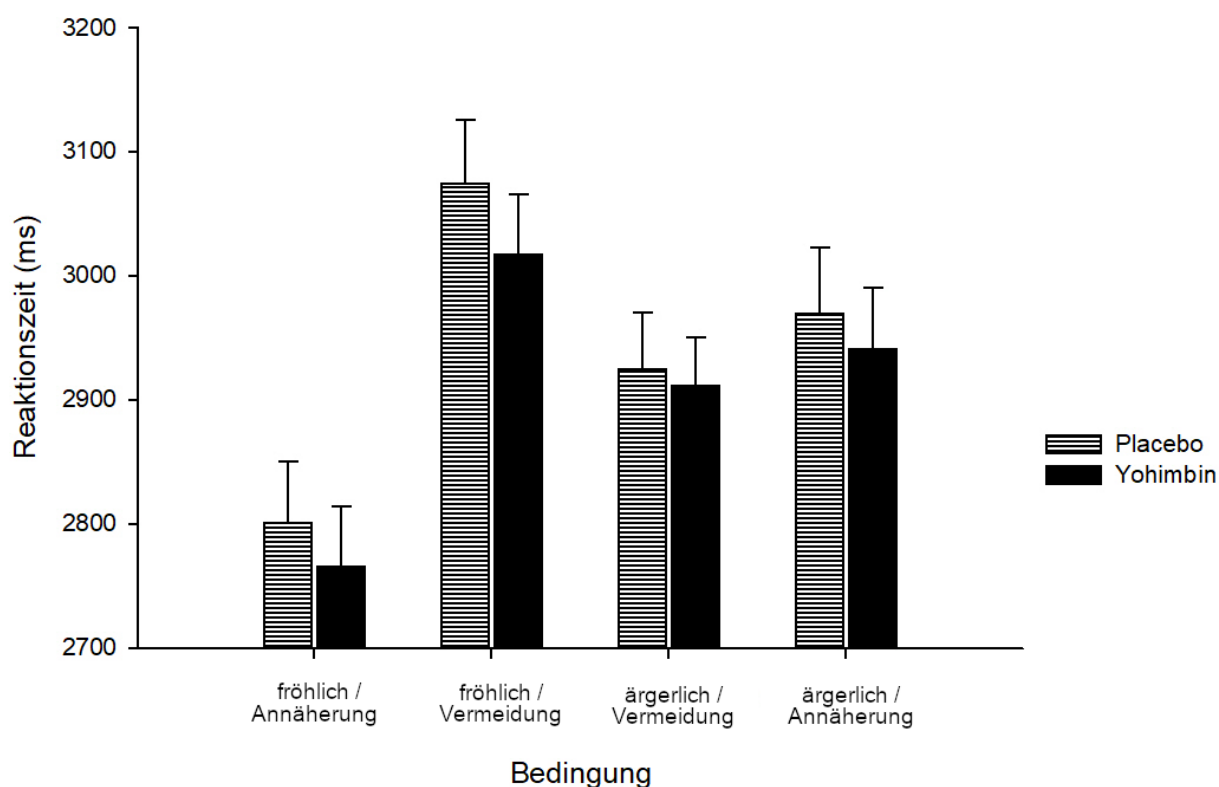


Abbildung 11 Reaktionszeit (in ms) aller Probanden unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen in kongruenten (fröhlich / Annäherung, ärgerlich / Vermeidung) und inkongruenten Durchläufen (fröhlich / Vermeidung, ärgerlich / Annäherung)

3.4.2 Antwortlatenz

In Hinblick auf die Antwortlatenz ergab die messwiederholte ANOVA eine signifikante Interaktion der Faktoren „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 84.00$, $p < .001$) sowie signifikante Effekte für die Faktoren „Emotion“ ($F_{1,127} = 8.68$, $p = .004$) und „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 61.69$, $p < .001$). Anhand Bonferroni-korrigierter post hoc-Tests ließen sich die signifikanten Ergebnisse gruppenübergreifend insbesondere auf die kongruente Testbedingung mit fröhlichen Gesichtsausdrücken (fröhlich – Annäherung) zurückführen.

Es ließ sich jedoch weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,127} = .81$, $p = .370$) noch ein signifikanter Gruppeneffekt ($F_{3,127} = 1.46$, $p = .230$) nachweisen. Auch die Interaktionen „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = .20$, $p = .655$), „Intervention“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .28$, $p = .838$), „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .27$, $p = .849$) und „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .48$, $p = .695$) erwiesen sich als nicht signifikant.

Demnach konnten unter kongruenten Bedingungen (fröhlich – Annäherung, ärgerlich – Vermeidung) gruppenübergreifend signifikant kürzere Antwortlatenzzeiten beobachtet werden; eine signifikant kürzere Antwortlatenz zeigte sich zudem bei der Reaktion auf fröhliche Gesichter sowie während annäherungsbezogener Bewegungen.

Es konnte jedoch keine Beeinflussung der Antwortlatenz durch die Yohimbin-Einnahme beobachtet werden, auch Unterschiede in der Antwortlatenz zwischen den einzelnen Gruppen wurden weder unter Yohimbin- noch unter Placebo-Bedingungen nachgewiesen.

Für die Interaktionen „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = .18$, $p = .669$), „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .52$, $p = .670$), „Intervention“ x „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.10$, $p = .353$), „Intervention“ x „Emotion“ ($F_{1,127} = 2.90$, $p = .094$), „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.21$, $p = .310$) und „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .26$, $p = .853$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 12 zeigt die durchschnittlichen Antwortlatenzzeiten der Probanden in den kongruenten und inkongruenten Bedingungen. Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM).

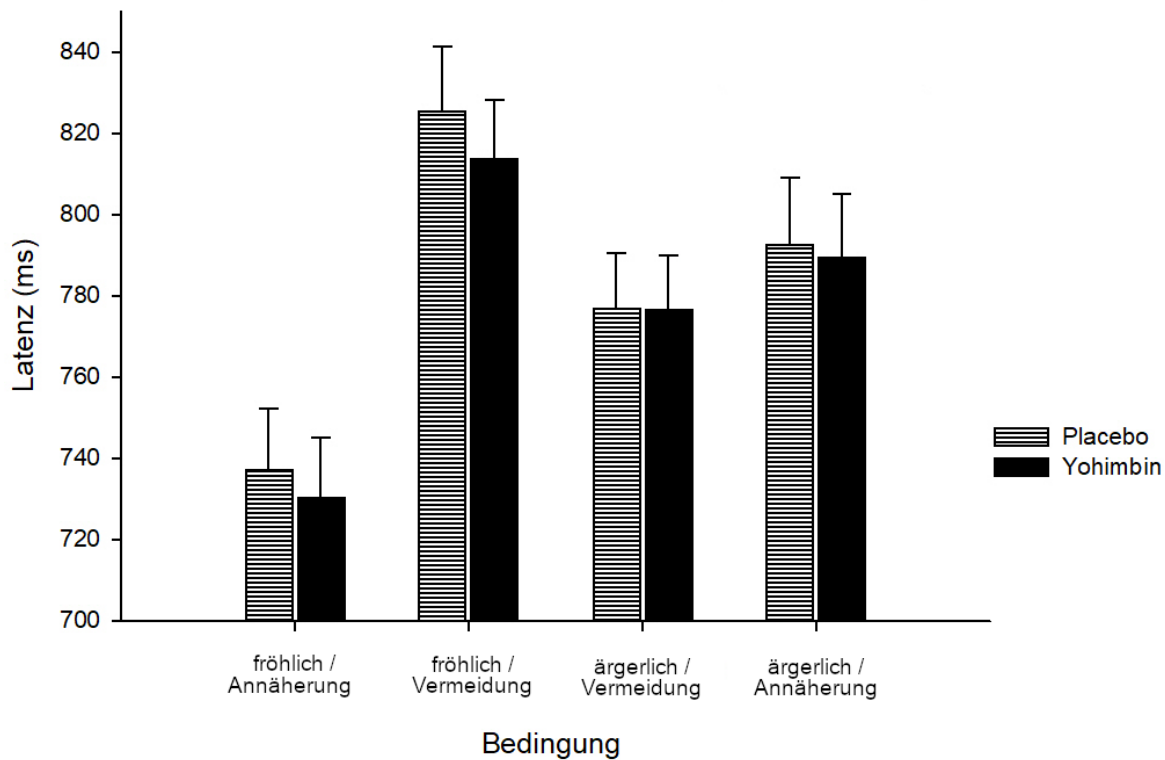


Abbildung 12 Antwortlatenz (in ms) aller Probanden unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen in kongruenten (fröhlich / Annäherung, ärgerlich / Vermeidung) und inkongruenten Durchläufen (fröhlich / Vermeidung, ärgerlich / Annäherung)

3.4.3 Antwortrichtigkeit

Auch in Hinblick auf die Antwortrichtigkeit ergab die messwiederholte ANOVA signifikante Effekte für die Faktoren „Emotion“ ($F_{1,127} = 9.57, p = .002$) und „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 29.93, p < .001$) sowie eine signifikante Interaktion der Faktoren „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 24.93, p < .001$) und „Intervention“ x „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 3.38, p = .020$). Anhand Bonferroni-korrigierter post-hoc-Tests ließen sich die signifikanten Ergebnisse insbesondere auf die kongruente Testbedingung mit fröhlichen Gesichtsausdrücken (fröhlich – Annäherung) zurückführen.

Erneut konnte weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Intervention“ ($F_{1,127} = .23, p = .630$) noch ein signifikanter Gruppeneffekt ($F_{3,127} = 1.23, p = .302$) nachgewiesen werden. Auch die Interaktionen „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = .80, p = .372$), „Intervention“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.61, p = .192$), „Intervention“ x „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 1.54, p = .207$) und „Emotion“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = 2.44, p = .068$) erwiesen sich als nicht signifikant.

Demnach zeigten sich unter kongruenten Bedingungen (fröhlich – Annäherung, ärgerlich – Vermeidung) auch signifikant häufigere richtige Antworten; zudem ließen sich mehr richtige Antworten bei der Reaktion auf fröhliche Gesichtsausdrücke als bei der Reaktion auf ärgerliche Gesichtsausdrücke beobachten. Die Probanden zeigten während der Annäherungs-bezogenen Bewegungen ebenfalls eine höhere Antwortrichtigkeit.

Es konnte jedoch gruppenübergreifend keine Beeinflussung der Antwortrichtigkeit durch die Yohimbin-Einnahme nachgewiesen werden, zudem unterschieden sich die einzelnen Gruppen weder unter Placebo- noch unter Yohimbin-Bedingungen in der Anzahl ihrer richtigen Antworten.

Für die Interaktionen „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ ($F_{1,127} = 1.30$, $p = .240$), „Intervention“ x „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .41$, $p = .748$), „Intervention“ x „Emotion“ ($F_{1,127} = .214$, $p = .644$), „Emotion“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .90$, $p = .443$) und „Bewegungsrichtung“ x „Gruppe“ ($F_{3,127} = .34$, $p = .871$) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Abbildung 13 zeigt die durchschnittliche Anzahl richtiger Antworten der Probanden. Angegeben sind Mittelwerte (M) und Standardfehler (SEM).

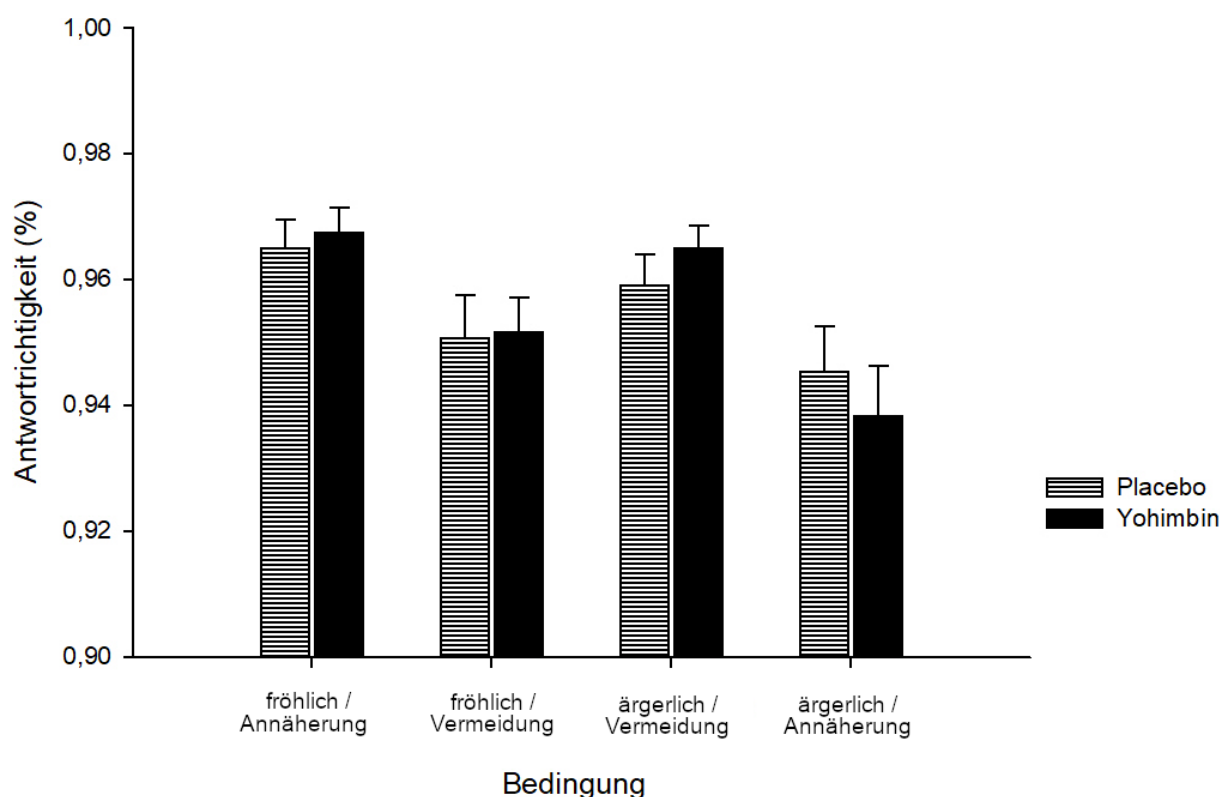


Abbildung 13 Antwortrichtigkeit (in Prozent) aller Probanden unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen in kongruenten (fröhlich / Annäherung, ärgerlich / Vermeidung) und inkongruenten Durchläufen (fröhlich / Vermeidung, ärgerlich / Annäherung)

Tabelle 3

Performanz der Probandengruppen in der Approach-Avoidance Task unter Yohimbin- und Placebo-Bedingungen

	MD+ / FT+	MD+ / FT-	MD- / FT+	MD- / FT-
	<i>N</i> = 27	<i>N</i> = 26	<i>N</i> = 30	<i>N</i> = 48
Reaktionszeit (Zeit, in ms)				
Placebo M (SD)				
→ ☺	2970.42 (541.57)	2840.07 (600.40)	2769.89 (555.26)	2702.79 (560.50)
← ☺	3246.78 (584.05)	3099.48 (648.81)	3109.12 (600.24)	2940.57 (552.88)
→ ☹	3111.57 (602.09)	3014.73 (662.95)	3015.09 (639.51)	2836.39 (575.87)
← ☹	3138.63 (484.19)	2901.73 (549.43)	2946.29 (530.81)	2802.87 (497.16)
Yohimbin M (SD)				
→ ☺	2878.23 (531.46)	2771.25 (538.69)	2779.75 (572.62)	2690.39 (557.56)
← ☺	3177.33 (14.54)	3018.65 (603.07)	3027.91 (507.12)	2920.48 (558.33)
→ ☹	3068.24 (530.60)	2987.68 (642.91)	2946.59 (524.22)	2840.40 (572.67)
← ☹	3065.29 (471.02)	2872.92 (517.44)	2900.91 (530.13)	2837.46 (501.94)
Antwortlatenz (Zeit, in ms)				
Placebo M (SD)				
→ ☺	784.61 (161.53)	748.15 (182.10)	728.46 (168.45)	709.85 (176.30)
← ☺	877.52 (180.04)	831.50 (190.98)	836.38 (184.82)	786.21 (170.43)
→ ☹	836.85 (191.96)	806.48 (197.82)	804.19 (201.60)	752.65 (179.36)
← ☹	840.08 (144.97)	768.46 (156.32)	783.76 (156.18)	741.78 (151.49)
Yohimbin M (SD)				
→ ☺	762.78 (168.31)	733.56 (153.78)	736.75 (178.30)	706.27 (173.13)
← ☺	863.47 (162.84)	809.05 (172.44)	818.97 (159.13)	784.59 (171.52)
→ ☹	829.06 (171.56)	802.19 (193.12)	792.61 (167.55)	758.49 (176.51)
← ☹	824.39 (145.05)	769.09 (150.33)	776.15 (162.08)	754.26 (153.61)
Antwortrichtigkeit (in %)				
Placebo M (SD)				
→ ☺	96.22 (5.51)	96.55 (4.25)	95.83 (6.66)	96.96 (5.72)
← ☺	95.52 (4.72)	92.07 (12.35)	94.58 (8.76)	96.74 (3.74)
→ ☹	93.90 (7.84)	90.38 (13.30)	95.90 (6.46)	96.27 (5.14)
← ☹	95.29 (5.85)	94.55 (6.15)	96.11 (5.52)	96.92 (4.05)
Yohimbin M (SD)				
→ ☺	96.22 (4.44)	96.39 (5.39)	96.74 (5.09)	97.22 (3.85)
← ☺	94.37 (7.46)	94.31 (6.73)	95.76 (5.06)	95.66 (6.46)
→ ☹	93.67 (11.75)	92.63 (9.49)	94.03 (8.36)	94.44 (7.95)
← ☹	95.60 (5.34)	96.71 (3.92)	95.42 (4.75)	97.53 (3.43)

Abkürzungen und Symbole: Major Depression (MD), Frühe Traumatisierung (FT), Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), ☺ = fröhliche Gesichtsausdrücke, ☹ = ärgerliche Gesichtsausdrücke, → = Annäherung, ← = Vermeidung

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Beeinträchtigungen des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens depressiver Patienten – insbesondere unter Berücksichtigung früher traumatischer Erfahrungen – zu untersuchen. Hierzu wurden 53 Patienten mit MD, darunter 27 Patienten mit zusätzlicher FT, und 78 gesunde Probanden, darunter 30 Probanden mit FT, in Hinblick auf ihre Performanz in einem computerbasierten AA-Paradigma unter zentraler noradrenerger Stimulation mittels des α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin verglichen. Dabei wurden in der depressiven Patientengruppe verminderte Annäherungstendenzen, in der traumatisierten Probandengruppe gesteigerte Vermeidungstendenzen und in der depressiven Patientengruppe mit FT eine Kombination verminderter Annäherungs- und gesteigerter Vermeidungstendenzen erwartet, die sich in Form verlängerter Reaktions- und Antwortlatenzzeiten sowie einer geringeren Antwortrichtigkeit zeigen würden.

Um zu untersuchen, ob an der vermuteten Beeinträchtigung eine Dysregulation des LC-NA-Systems beteiligt ist, wurde die Performanz der Probanden unter noradrenerger Stimulation mittels des α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin analysiert und mit dem Abschneiden der Probanden unter Placebo-Bedingungen verglichen.

Hier wurde von einer verminderten basalen zentralen NA-Verfügbarkeit und einer gesteigerten Sensitivität der α_2 -Adrenorezeptoren in der depressiven Patientengruppe ausgegangen, insbesondere bei Patienten mit FT. Die noradrenerge Stimulation mittels Yohimbin sollte demnach vor allem in dieser Gruppe zu einer Verkürzung der Reaktionszeit und Antwortlatenz und zu einer Zunahme der Antwortrichtigkeit führen.

Zur Überprüfung der erfolgreichen noradrenergen Stimulation wurden die physiologischen Parameter der Probanden (HF, systolischer und diastolischer RR, sAA) im Untersuchungsverlauf erhoben.

Entgegen der aufgestellten Hypothesen konnten keine Unterschiede der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen zwischen den jeweiligen Probandengruppen nachgewiesen werden, auch ein positiver Effekt der nachweislich erfolgreichen noradrenergen Stimulation durch Yohimbin ließ sich in keiner der Gruppen beobachten.

Die Ergebnisse werden im Folgenden anhand der in Kapitel 1.5 aufgestellten Hypothesen unter Berücksichtigung aktueller Forschungserkenntnisse diskutiert und ihre Limitationen sowie sich ergebende Implikationen dargestellt.

4.1 Hypothesen

4.1.1 Hypothese I – Annäherungs- und Vermeidungsverhalten bei Patienten mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung

Zur Untersuchung der vermuteten Unterschiede der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in den depressiven, traumatisierten und gesunden Probandengruppen absolvierten alle Probanden ein computerbasiertes AA-Paradigma, das als Parameter der Performanz die Reaktionszeit, Antwortlatenz sowie die Anzahl richtiger Antworten erfasste. Die kürzeren Reaktions- und Antwortlatenzzeiten sowie die höhere Anzahl richtiger Antworten in den kongruenten Aufgabenblöcken, die sich wie erwartet im Vergleich zur inkongruenten Bedingung gruppensübergreifend beobachten ließen, können als Bestätigung der Validität des angewendeten Paradigmas interpretiert werden (De Houwer et al., 2001).

Entgegen der Hypothese I („*Probanden mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung (MD+/ FT+, MD+/ FT-, MD-/ FT+) zeigen unter Placebo-Bedingungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (MD-/ FT-) ein beeinträchtigtes Annäherungs- und Vermeidungsverhalten in der Approach-Avoidance Task*“) konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch kein Unterschied der in der AAT erhobenen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen zwischen den jeweiligen Probandengruppen nachgewiesen werden.

Wie in Hypothese Ia („*Aus der Gruppe der depressiven Patienten (MD+/ FT+, MD+/ FT-) zeigen sich in der nicht-traumatisierten Patientengruppe (MD+/ FT-) vor allem verminderte Annäherungstendenzen; Patienten mit früher Traumatisierung (MD+/ FT+) weisen in der Approach-Avoidance Task sowohl verminderte Annäherungs- als auch gesteigerte Vermeidungstendenzen auf*“) weiter spezifiziert wird, wurde zunächst von verminderten Annäherungstendenzen in der depressiven Probandengruppe sowie von zusätzlich gesteigerten Vermeidungstendenzen in der depressiven Probandengruppe mit FT ausgegangen.

In der Literatur zeigen sich für ersteren Teil der Hypothese zahlreiche Nachweise (Beavers and Meyer, 2002, Kasch et al., 2002, Pinto-Meza et al., 2006, Hundt et al., 2007, McFarland et al., 2006, Arfaie et al., 2018, Takahashi et al., 2015), es wurden jedoch auch gegenteilige Ergebnisse beobachtet. So fanden weder Jorm et al. (1999) noch Muris et al. (2005) einen spezifischen Zusammenhang zwischen der Schwere depressiver Symptome und einer verminderten Annäherungstendenz. Johnson et al. (2003) konnten ebenfalls keinen spezifischen Zusammenhang zwischen der Lebenszeitdiagnose einer MD und verminderten Annäherungstendenzen nachweisen.

Auch für eine Kombination verminderter Annäherungs- und gesteigerter Vermeidungstendenzen zeigen sich in der Literatur diverse Ergebnisse, die auf einen Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen hindeuten (Kasch et al., 2002, Hundt et al., 2007, Kimbrel et al., 2007, Pinto-Meza et al., 2006, Derntl et al., 2011), jedoch ist auch hier die Datenlage uneindeutig (Struijs et al., 2017). Die depressiven Stichproben wurden in den aufgeführten Studien zudem nicht auf das Vorliegen einer FT hin untersucht, sodass aufgrund der hohen Koinzidenz der MD und FT (Teicher and Samson, 2013) zwar vermutet werden kann, dass eine Steigerung der Vermeidungstendenzen zumindest teilweise auf das Vorliegen einer FT zurückzuführen ist, eindeutige Nachweise hierzu gibt es derzeit jedoch nicht. Auch wenn diese Vermutung angesichts des in der Literatur bei Probanden mit FT berichteten negativen kognitiven Bias (Pollak, 2008, Vrijzen et al., 2017, da Silva Ferreira et al., 2014) nachvollziehbar erscheint, kann sie durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht bekräftigt werden. Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen konnten auch Kirkham et al. (2020), die depressive und gesunde Probanden mit berichteter FT auf Veränderungen ihrer Annäherungs- und Vermeidungstendenzen untersuchten, bei Probanden mit FT und depressiven Symptomen keine selbstberichteten veränderten Verhaltenstendenzen nachweisen – für eine genaue Einordnung der Ergebnisse bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen unter Berücksichtigung früher traumatischer Erfahrungen im Rahmen der MD.

Bijttebier et al. (2009) diskutieren, dass die oben erwähnten unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen depressiver Patienten möglicherweise auf eine unzureichende Abgrenzung verschiedener Depressionsformen zurückzuführen sind, die sich entsprechend ihrer jeweils vorherrschenden Symptomatik auch in ihrer BAS-Aktivität unterscheiden. So fanden sowohl Kimbrel et al. (2007) als auch Hundt et al. (2007) einen spezifischen Zusammenhang zwischen einer verminderten Annäherungstendenz und anhedonischen Depressionssymptomen (Bijttebier et al., 2009). Diese spezifische Verminderung der Annäherungstendenz fand sich hingegen nicht bei der gemischt-ängstlichen Depression (Bijttebier et al., 2009). Eine mögliche Erklärung für das Fehlen veränderter Annäherungstendenzen in der vorliegenden depressiven Patientengruppe könnte demnach eine unzureichende Abgrenzung anhedonischer und gemischt-ängstlicher Depressionsformen sein, die beispielsweise durch Verwendung des „Mood and Anxiety Symptom Questionnaire“ (Clark and Watson, 1991) gelingen kann. Angstsymptome der Probanden wurden auch in dieser Arbeit erhoben, jedoch anhand des STAI-T, und die Ergebnisse in der depressiven Patientengruppe (siehe Kapitel 3.1, Tabelle 2) deuten tatsächlich auf klinisch relevante Angstsymptome hin, die ab Cut-Off-Werten von 40 Punkten erwartet werden (Spielberger et al., 1983). Panikstörungen

wurden in der vorliegenden Studie im Rahmen der Diagnostik jedoch ausgeschlossen. Möglicherweise wären verminderte Annäherungstendenzen in einer depressiven Patientengruppe mit weniger starken Angstsymptomen und stärker ausgeprägter Anhedonie eher nachweisbar gewesen (Johnson et al., 2003). Jedoch konnten in den in dieser Arbeit untersuchten depressiven Patientengruppen auch keine Veränderungen des Vermeidungsverhaltens oder aber eine Kombination verminderter Annäherungs- und gesteigerter Vermeidungstendenzen beobachtet werden, die sich u. a. bei Kimbrel et al. (2007) und Hundt et al. (2007) sowohl für gemischt-ängstliche und letztere auch für anhedonische Depressions-Symptome zeigten und demnach auch im Falle einer Überschneidung anhedonischer und gemischt-ängstlicher Erscheinungsformen der Depression zu erwarten gewesen wären.

Auch eine zu geringe Ausprägung der Depressivität in der vorliegenden Patientengruppe könnte dazu beigetragen haben, dass keine veränderten Verhaltenstendenzen beobachtet werden konnten. Allerdings erfüllten alle depressiven Probanden die Diagnosekriterien einer MD und wiesen beispielsweise deutlich höhere HDRS₁₇-Punktwerte auf als jene depressiven Probanden, bei denen Pinto-Meza et al. (2006) bereits signifikant beeinträchtigte Annäherungstendenzen nachweisen konnten.

Johnson et al. (2003) zufolge könnten zudem rezidivierende depressive Episoden mit einer deutlicheren Beeinträchtigung des Annäherungsverhaltens einhergehen. Übereinstimmend mit dieser Hypothese konnten Seidel et al. (Seidel et al., 2010a) verschiedene Korrelationen zwischen den gemessenen Verhaltenstendenzen depressiver Patienten und ihrer Symptomseverität, der Anzahl vorausgegangener Episoden und der Krankheitsdauer beobachten. Depressive Patienten mit chronisch-rezidivierendem Krankheitsverlauf erleiden im Laufe ihres Lebens durchschnittlich zwischen fünf und neun depressive Episoden (Burcusa and Iacono, 2007) – die in der vorliegenden Arbeit untersuchte depressive Patientengruppe lag mit durchschnittlich 3,29 (MD+/ MD–) und 5,38 (MD+/ FT+) zurückliegenden depressiven Episoden etwas unterhalb bzw. im unteren Bereich des Durchschnitts (siehe Kapitel 3.1, Tabelle 2). Möglicherweise wären veränderte Verhaltenstendenzen bei depressiven Patienten, die eine höhere Anzahl stattgehabter depressiver Episoden aufweisen, eher apparent geworden.

Eine Beeinflussung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen durch antidepressive (und anderweitige) Medikamente lässt sich ebenfalls ausschließen, da in die vorliegende Studie ausschließlich unmedizierte MD-Patienten und Kontrollprobanden eingeschlossen wurden – dies stellt auch einen wichtigen methodischen Unterschied zu anderen Studien dar und könnte möglicherweise die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Auch altersabhängige Faktoren sollten erwogen werden. So scheinen Annäherungstendenzen (und auch Tendenzen der Vermeidung) mit steigendem Alter abzunehmen (Jorm et al., 1999, Johnson et al., 2003) – jedoch zeigten sich die Probanden aller Gruppen in der vorliegenden Studie hinsichtlich ihres Alters vergleichbar, sodass sich die nicht nachweisbaren veränderten Verhaltenstendenzen auch nicht auf unterschiedliche Altersstrukturen in den Probandengruppen zurückführen lassen.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich die vorliegende Arbeit in ihrer methodischen Herangehensweise von den obigen Studien unterscheidet: In den zuvor genannten Studien wurden Annäherungs- und Vermeidungstendenzen fast ausschließlich anhand von Selbstauskunft-Fragebögen wie den BIS/BAS-Skalen (Carver and White, 1994) oder dem „Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire“ (SPSRQ, Torrubia et al., 2001) erfasst, während in dieser Arbeit Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden mithilfe eines computerbasierten AA-Paradigmas erhoben wurden. Diese unterschiedlichen Methoden erfassen wahrscheinlich auch unterschiedliche Aspekte des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens, was wiederum unterschiedliche Ergebnisse wie die fehlende Nachweisbarkeit verminderter Annäherungstendenzen in der vorliegenden depressiven Patientengruppe erklären könnte. So diskutieren Struijs et al. (2017), dass Selbstauskunft-Fragebögen, die als indirekte Messinstrumente von der Selbstwahrnehmung der Probanden abhängig sind, lediglich bewusste Prozesse der motivationalen Systeme erfassen, während insbesondere unbewusste, automatische Verhaltenstendenzen einer direkteren Erfassung mithilfe verschiedener AA-Paradigmen wie der AAT bedürfen. Übereinstimmend mit dieser Argumentation und den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Struijs et al. (2018) beim Vergleich subjektiver Annäherungs- und Vermeidungstendenzen (erhoben anhand der BIS/BAS-Skalen) und automatischer, motorischer Verhaltenstendenzen depressiver Patienten (gemessen mithilfe einer Joystick-gesteuerten AAT) zwar einen Zusammenhang zwischen einer selbstberichteten gesteigerten Vermeidungstendenz und der Symptomschwere und Chronizität der MD; dieser Zusammenhang zeigte sich hingegen nicht für die automatischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen.

Hieraus ergeben sich unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits ließe sich vermuten, dass – anders als selbstberichtete Annäherungs- und Vermeidungstendenzen, deren Veränderungen im Rahmen der MD relativ einheitlich beobachtet werden können – automatische, implizite Verhaltenstendenzen nicht oder nur in geringerem Umfang von individuellen Unterschieden beeinflusst und im Rahmen depressiver Erkrankungen beeinträchtigt werden.

Mit dieser Vermutung übereinstimmend konnten Diskrepanzen zwischen Selbstwahrnehmung und automatischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen auch von Seidel et al. (2010a) beobachtet werden, die implizite, motorische Verhaltenstendenzen depressiver und gesunder Probanden – gemessen anhand eines computerbasierten, Joystick-gesteuerten AA-Paradigmas – mit den expliziten, subjektiv berichteten Verhaltenstendenzen der Probanden verglichen. Hier schätzten depressive Probanden ihre Annäherungstendenzen stärker vermindert und ihre Vermeidungstendenzen deutlicher gesteigert ein, als es laut Messung der automatischen Verhaltenstendenzen der Fall war. Dies deuteten Seidel et al. als Hinweis darauf, dass ein kognitiver Bias die ansonsten größtenteils unbeeinträchtigten automatischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen depressiver Patienten negativ beeinflussen könnte.

Insgesamt kamen jedoch auch die Studien, die automatische Annäherungs- und Vermeidungstendenzen depressiver Stichproben mithilfe computerbasierter AA-Paradigmen erfassten, zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen und fanden entweder keine veränderten Verhaltenstendenzen (Derntl et al., 2011, Struijs et al., 2017, 2018), eine gesteigerte Vermeidungstendenz in der Reaktion auf ärgerliche Gesichter (Seidel et al., 2010a), verminderte Annäherungstendenzen an positive und neutrale Stimuli (Bartoszek and Winer, 2015) oder aber eine generelle Verminderung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen, inklusive des Verlustes des bei gesunden Kontrollprobanden beobachteten Annäherungs-Bias für fröhliche Gesichter und des Vermeidungs-Bias für ärgerliche Gesichter (Radke et al., 2014, Loijen et al., 2020). Angesichts der heterogenen Ergebnislage in der Literatur (Loijen et al., 2020) stellen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit keine Ausnahme dar.

Die in der Forschungsliteratur beschriebenen positiven Studienergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass – anders als die Ergebnisse dieser Arbeit anmuten – nicht nur selbstberichtete, sondern auch automatische Verhaltenstendenzen depressiver Patienten von Beeinträchtigungen betroffen sind. Diese Vermutung lässt sich u. a. auch durch die Beobachtungen von Becker et al. (2019) bekräftigen, die eine Normalisierung verminderter Annäherungs-Vermeidungs-Tendenzen sowie einen Rückgang depressiver Symptome im Rahmen verschiedener psychiatrischer Erkrankungen nach zusätzlicher Applikation eines Positivitäts-„Cognitive-Bias-Modification“-[CBM]-Trainings nachweisen konnten, in dem in mehreren Trainingsdurchläufen die gezielte Annäherung an positive Bilder sowie die Vermeidung neutraler Bilder durch Ziehen oder Drücken eines Joysticks trainiert wurde. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Vrijsen et al. (2018) durch CBM-Trainings (auch hier wurde die Annäherung an positive sowie die Vermeidung neutraler Bilder trainiert) bei Patienten mit MD erzielen.

Angesichts der uneindeutigen Datenlage lässt sich andererseits die Frage stellen, ob computerbasierte AA-Paradigmen wie die AAT die motivationalen Aspekte des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens (mit anderen Worten: die Beteiligung der motivationalen Regulationssysteme BIS, BAS und FFFS) tatsächlich erfassen. Ergebnisse einer Metaanalyse von Phaf et al. (2014) deuten jedoch darauf hin, dass dies für explizite AAT-Formen, wie sie auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden, angenommen werden kann (Fricke and Vogel, 2020). Tatsächlich argumentieren Fricke und Vogel (2020), dass die in einem Großteil der Studien zur Erfassung annäherungs- und vermeidungsbezogener Verhaltenstendenzen verwendeten BIS/BAS-Skalen von Carver und White (1994) zwar mit verschiedenen Trait- und State-Selbstberichtfragebögen korrelieren, bisher jedoch weder auf ihre Beziehung zu tatsächlichem Verhalten noch auf ihre Beeinflussbarkeit durch anxiolytische Medikamente hin untersucht wurden, obwohl diese Faktoren von Gray (1977, 1970, Gray and McNaughton, 2000) erst zur Definition und Abgrenzung der motivationalen Systeme BIS, FFFS und BAS herangezogen wurden. Insofern kann diskutiert werden, ob implizite Erfassungsmethoden wie die AAT möglicherweise sogar besser geeignet sein könnten, die Reagibilität der motivationalen Systeme zu erfassen – insbesondere dann, wenn sie wie beispielsweise bei Derntl et al. (2011) mit bildgebenden Verfahren kombiniert werden.

Als mögliche Ursache für die Heterogenität der Ergebnisse verschiedener AAT-Studien argumentieren Fricke und Vogel (2020), dass Probanden im Verlauf der sich wiederholenden AAT-Durchgänge möglicherweise ein weniger motiviertes, eher habituelles Verhalten zeigen (die AAT besteht in der Regel aus mehreren Wiederholungsblöcken, für eine detaillierte Beschreibung siehe Kapitel 2.3.6). Das zunehmend habituelle Verhalten könnte demzufolge zu einer unzureichenden Aktivierung der übergeordneten Motivationssysteme führen, die eigentlich im Rahmen der AAT gemessen werden soll (Fricke and Vogel, 2020). Zudem sei es bei realen, alltäglichen Annäherungs-Vermeidungs-Entscheidungen vermutlich leichter, individuelle Unterschiede der Verhaltenstendenzen zu beobachten, da Antwortrichtigkeit und Antwortmöglichkeiten außerhalb der Versuchssituation weniger begrenzt und eindeutig seien (Fricke and Vogel, 2020). Es wäre somit denkbar, dass der Nachweis veränderter Verhaltenstendenzen in den vorliegenden depressiven und traumatisierten Probandengruppen unter Verwendung eines komplexeren, abwechslungsreicheren AA-Paradigmas eher gelungen wäre; dies sollte auch in künftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

Eine weitere Erklärung für die heterogenen Ergebnisse der verschiedenen AAT-Studien liefert möglicherweise die Auswahl der im Rahmen der AAT präsentierten Stimuli.

In den jeweiligen Studien wurden zumeist Stimuli verwendet, die als relevant für die untersuchte psychiatrische Störung gelten (beispielsweise Bilder alkoholischer Getränke bei Alkoholabhängigkeit, für einen Überblick siehe Loijen et al., 2020). Zur Untersuchung motivationaler Verhaltenstendenzen depressiver Patienten wurden in einem Großteil der Studien – einschließlich der vorliegenden Arbeit – Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke als Stimuli verwendet (Seidel et al., 2010a, Derntl et al., 2011, Radke et al., 2014, Bartoszek and Winer, 2015, Struijs et al., 2017, Fleurkens et al., 2018). Zwar konnten in diesen Studien wiederholt verminderte Annäherungs- und Vermeidungsreaktionen auf emotionale Gesichtsausdrücke nachgewiesen werden (Seidel et al., 2010a, Radke et al., 2014, Gotlib et al., 2004); mehrere Ergebnisse deuten jedoch eher auf einen generellen Bias für negative Informationen sowie auf einen verminderten „Positivitäts-Bias“ bei depressiven Patienten hin (Dalglish and Watts, 1990, Gotlib and Joormann, 2010, Deldin et al., 2001, Becker et al., 2019). Daher diskutieren Becker et al. (2019), dass eine größere Auswahl verschiedener negativer und positiver Stimuli (und nicht ausschließlich Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke) womöglich besser geeignet sein könnte, veränderte motivationale Verhaltenstendenzen depressiver Patienten zu erfassen. Dass der erwartete Kongruenzeffekt in der AAT sich in der vorliegenden Arbeit gruppenübergreifend hauptsächlich bei der Reaktion auf positive Gesichter zeigte und während der Reaktion auf ärgerliche Gesichtsausdrücke weniger stark ausgeprägt war, lässt sich als möglicher Hinweis hierauf interpretieren. Demnach könnte die mangelnde Nachweisbarkeit veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in den untersuchten Patientengruppen auch auf die unzureichende Salienz der Stimuli zurückzuführen sein, die in der AAT präsentiert wurden. Dies gilt im Übrigen auch für die Probandengruppen mit FT, in denen der Nachweis veränderter Verhaltenstendenzen unter Verwendung Trauma-spezifischer Stimuli möglicherweise gelungen wäre. Zukünftige Studien sollten daher eine breitere und störungsrelevante Stimulusauswahl berücksichtigen.

Wie Hypothese I b (*„Nicht-depressive Probanden mit früher Traumatisierung (MD-/FT+) weisen unter Placebo-Bedingungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-) gesteigerte Vermeidungstendenzen in der Approach-Avoidance Task auf“*) beschreibt, wurde zudem davon ausgegangen, dass auch gesunde Probanden, die eine FT aufweisen, ein gesteigertes Vermeidungsverhalten zeigen, das als Ausdruck möglicher im Rahmen der frühen und schwerwiegenden Stressexposition entstandenen funktionellen und strukturellen

zerebralen Veränderungen interpretiert werden kann. Auch hierauf ergaben sich in dieser Arbeit keine Hinweise.

Zwar zeigen zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erfahrungen und verschiedenen, sowohl psychiatrischen als auch somatischen Erkrankungen (Felitti et al., 1998, Anda et al., 2008, Dube et al., 2009, Teicher et al., 2016), risikoreichem Verhalten (Wiehn et al., 2018), kognitiven Beeinträchtigungen (Navalta et al., 2006) und volumetrischen und funktionellen Veränderungen verschiedener, mit Annäherungs- und Vermeidungstendenzen assoziierter Hirnregionen (Cohen et al., 2006, Dannlowski et al., 2012, McCrory et al., 2017, Saleh et al., 2017). Die Annäherungs- und Vermeidungstendenzen gesunder Erwachsener mit FT wurden bisher jedoch kaum direkt untersucht, was eine genaue Einordnung der vorliegenden Ergebnisse erschwert. Kirkham et al. (2020) konnten bei gesunden Probanden mit FT zwar eine verminderte selbstberichtete Vermeidungstendenz in der Reaktion auf ärgerliche Gesichtsausdrücke beobachten, die der Hypothese I b dieser Arbeit widerspricht – es bedarf jedoch mehr vergleichbarer Studien, die zudem die automatischen Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden berücksichtigen, um den Zusammenhang veränderter Verhaltenstendenzen und der FT genauer zu untersuchen.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass Definitionen früher traumatischer Erfahrungen bisher recht uneinheitlich gehandhabt werden (siehe Kapitel 1.4), was die Vergleichbarkeit der vorhandenen Ergebnisse beeinträchtigt. Möglicherweise variieren verschiedene Kategorien früher traumatischer Erfahrungen zudem in ihrer Beeinflussung kognitiver und verhaltensbezogener Prozesse; Studienergebnisse deuten hierauf zumindest in Hinblick auf die Verbindung zwischen der FT und der Entstehung der MD hin (Saleh et al., 2017). In zukünftigen Studien sollten daher verschiedene, einheitlich erfasste Formen der FT miteinander verglichen und der Einfluss von Dauer und Zeitpunkt ihres Auftretens genauer untersucht werden.

In der vorliegenden Studie wurden zur Erfassung der FT sowohl Selbstberichtfragebögen als auch strukturierte Interviews durchgeführt. Dabei galten ausschließlich mindestens mittelschwere körperliche und sexuelle Missbrauchserfahrungen als Einschlusskriterien, die häufiger als einmal pro Monat über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr bis zum Alter von 18 Jahren auftraten. Auf diese Weise wurde versucht, eine relevante Schwere der Traumatisierung in den Probandengruppen mit FT zu gewährleisten. Möglicherweise wären gesteigerte Vermeidungstendenzen jedoch in traumatisierten Probandengruppen mit einer stärker ausgeprägten FT nachweisbar gewesen.

Es ist zudem anzumerken, dass die Verlässlichkeit der retrospektiven Erhebung früher traumatischer Erfahrungen im Erwachsenenalter, wie sie auch im Rahmen der vorliegenden Studie Anwendung fand, in der Vergangenheit wiederholt infrage gestellt wurde. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Hardt und Rutter (2004) deuten jedoch darauf hin, dass von einer ausreichenden Validität der retrospektiv erfassten FT ausgegangen werden kann.

Allgemein sollten auch die Testbedingungen als möglicher Einflussfaktor in Betracht gezogen werden. Insbesondere die depressiven Probanden zeigten sich in den jeweiligen Testungssitzungen jedoch sehr motiviert; auch bei den gesunden Kontrollprobanden konnte überwiegend ein großes Interesse beobachtet werden, wenn auch weitere motivationale Gesichtspunkte wie die finanzielle Aufwandsentschädigung zu berücksichtigen sind. Entsprechend den Ergebnissen des MDBF-Selbstbeurteilungsbogens, der vor und nach der psychometrischen Testung von den Probanden ausgefüllt wurde, zeigten sich die depressiven Patienten wie erwartet deutlich schlechter gestimmt, weniger ausgeruht und innerlich angespannter als die gesunden Kontrollprobanden. Auch ein diesbezüglicher Einfluss auf die gemessenen Verhaltenstendenzen der Probanden kann nicht ausgeschlossen werden.

4.1.2 Hypothese II – Der Einfluss einer noradrenergen Stimulation auf Annäherungs- und Vermeidungstendenzen

Um zu untersuchen, inwiefern eine zentrale noradrenerge Stimulation mittels des α_2 -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten der jeweiligen Probandengruppen beeinflusst, absolvierten die Probanden das computerbasierte AA-Paradigma neben der Placebo-Bedingung auch nach oraler Einnahme von 10 mg Yohimbin. Erneut wurden Reaktions- und Antwortlatenzzeiten sowie die Anzahl richtiger Antworten als Parameter der Performanz erfasst. Auch hier kann die kürzere Reaktionszeit und Antwortlatenz sowie die häufigere Antwortrichtigkeit der Probanden in den kongruenten Durchläufen, die sich wie erwartet im Vergleich zur inkongruenten Bedingung gruppenübergreifend zeigte, als Bestätigung der Validität des angewendeten Paradigmas interpretiert werden (De Houwer et al., 2001).

Entgegen der Hypothese II („*Probanden mit Major Depression und / oder früher Traumatisierung (MD+/ FT+, MD+/ FT-, MD-/ FT+) zeigen unter noradrenerger Stimulation mittels Yohimbin eine Verbesserung bzw. Normalisierung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in der Approach-Avoidance Task. Dies zeigt sich insbesondere in der depressiven Probandengruppe mit früher Traumatisierung*“) konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch

gruppenübergreifend keine Veränderung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens nach Einnahme des Yohimbins nachgewiesen werden.

Anders als in Hypothese II a („*In den Patientengruppen mit und ohne frühe Traumatisierung (MD+/FT-, insbesondere MD+/FT+) führt die Yohimbin-Gabe zu einer Angleichung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen an die Verhaltenstendenzen der gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-)*“) beschrieben konnte nach Einmalgabe von 10 mg Yohimbin weder in der depressiven Patientengruppe ohne FT noch bei depressiven Patienten mit FT eine Steigerung der Annäherungstendenz bzw. eine Verminderung der Vermeidungstendenz beobachtet werden.

Auch Hypothese II b („*Bei gesunden Probanden mit früher Traumatisierung (MD-/FT+) führt die Yohimbin-Gabe zu einer Angleichung der Annäherungs- und Vermeidungstendenzen an die Verhaltenstendenzen der gesunden Kontrollgruppe (MD-/FT-)*“) ließ sich nicht bestätigen – die Verhaltenstendenzen gesunder Probanden mit FT zeigten sich nach Yohimbin-Gabe unverändert.

Zur spezifischen Untersuchung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens Depressiver und Gesunder unter noradrenerger Stimulation, insbesondere unter Berücksichtigung früher traumatischer Erfahrungen, liegen bisher – soweit bekannt – keinerlei Vergleichsdaten vor.

Zwar konnte bereits ein modulatorischer Einfluss des LC-NA-Systems auf verschiedene Aufmerksamkeits-, Wahrnehmungs-, Gedächtnis und Verhaltensprozesse nachgewiesen werden, die vermutlich für die Entstehung motivationaler Verhaltenstendenzen von Bedeutung sind und im Rahmen depressiver Erkrankungen eine veränderte bzw. beeinträchtigte Funktion aufweisen (Berridge and Waterhouse, 2003, Sara, 2009, Bouret, 2019), ein genaues Verständnis der Bedeutung des LC-NA-Systems im Kontext veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen kann jedoch nur durch weitere Forschungsarbeit erlangt werden. Da zahlreiche Zielstrukturen des LC – insbesondere präfrontale Kortexregionen, Amygdala und Hippocampus (siehe Kapitel 1.1.2, 1.3.3) – bereits in verschiedenen Studien sowohl mit annäherungs- und vermeidungsbezogenen Verhaltenstendenzen als auch mit depressiven Erkrankungen und der FT in Verbindung gebracht werden konnten und eine Dysregulation des LC-NA-Systems sowohl im Rahmen der MD als auch der FT von Bedeutung zu sein scheint (Goddard et al., 2010, Teicher et al., 2016, Bouret, 2019, Saboory et al., 2020, Derntl et al., 2011, Saleh et al., 2017), lässt sich jedoch ein Zusammenhang der genannten Faktoren mutmaßen – auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese Vermutung nicht bekräftigen können.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist es schwierig, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit genauer einzuordnen. Eine durch Yohimbin induzierte Verbesserung verschiedener kognitiver Prozesse konnte zwar wie zuvor beschrieben von einigen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden; diese umfassen jedoch vorwiegend Funktionen des Gedächtnisses (O'Carroll et al., 1999, Wingenfeld et al., 2013). Die Übertragbarkeit der beschriebenen Ergebnisse auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Annäherungs- und Vermeidungstendenzen depressiver und traumatisierter Patienten ist daher begrenzt.

Eine naheliegende Erklärung für die mangelnde Nachweisbarkeit eines Effekts der Yohimbin-Einnahme auf die Verhaltenstendenzen der jeweiligen Probandengruppen bildet die Annahme, dass lediglich eine unzureichende noradrenerge Stimulation erzielt werden konnte. Die in der Literatur beschriebenen Yohimbin-Dosierungen, die zu nachweisbaren kardiovaskulären und kognitiven Effekten führten, variieren zwischen fünf und mehr als 60 mg – zum Nachweis der erfolgreichen noradrenergen Stimulation wurden dabei jeweils verschiedene physiologische und endokrine Parameter gemessen (Tam et al., 2001, Soeter and Kindt, 2011, 2012, Wingenfeld et al., 2013). Zur Überprüfung dieser Möglichkeit wurden die im Rahmen des Manipulationschecks erhobenen physiologischen Parameter der Probanden analysiert. Dabei zeigte die Yohimbin-Einnahme in Übereinstimmung mit vorausgehenden Studien (Krystal et al., 1992, Wingenfeld et al., 2013, Herman et al., 2019) keinen Effekt auf die HF, führte jedoch zu einer Steigerung des diastolischen und systolischen RR sowie zu einer gesteigerten Aktivität der sAA (siehe Kapitel 3.2). Dies lässt sich als zuverlässiger Nachweis einer erfolgreichen zentralen noradrenergen Stimulation interpretieren (Tam et al., 2001, Ehlert et al., 2006, Ditzen et al., 2014). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich im Falle der erhobenen Parameter um indirekte Messverfahren handelt, die keine vollkommenen Rückschlüsse auf die genaue zentrale NA-Konzentration zulassen. Eine unzureichende zentrale noradrenerge Stimulation kann somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden und daher durchaus für die mangelnde Nachweisbarkeit eines noradrenergen Effekts auf die Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden verantwortlich sein.

Die in der vorliegenden Studie verabreichte Einmaldosis von 10 mg Yohimbin wurde unter Berücksichtigung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie zur möglichst selektiven Stimulation hochaffiner α_2 -Rezeptoren ausgewählt – möglicherweise hätte die Verabreichung höherer und / oder wiederholter Yohimbin-Dosen jedoch signifikante Effekte auf die Annäherungs- und Vermeidungstendenzen der Probanden erzielt.

Die Vermutung, eine durch den α_2 -Rezeptorantagonisten Yohimbin vermittelte noradrenerge Stimulation könne zur Verbesserung bzw. Normalisierung beeinträchtigter

Verhaltenstendenzen depressiver Patienten beitragen, basiert auf verschiedenen Studienergebnissen, die verminderte zentrale NA-Konzentrationen bei zugleich erhöhter Sensitivität und Dichte präsynaptischer, autoregulatorischer LC- α_2 -Rezeptoren im Rahmen der MD nachweisen konnten (Ordway et al., 2003, Goddard et al., 2010, Cottingham and Wang, 2012). Es wird angenommen, dass eine Blockade der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren des LC zu einer vermehrten lokalen Freisetzung von NA führt, welche (vermutlich über postsynaptische α_2 -Rezeptoren des PFC; Berridge and Spencer, 2016) eine die kognitive Funktion fördernde Wirkung vermittelt. Daher wurde in der vorliegenden Studie die geringe Yohimbin-Dosierung von 10 mg gewählt, um möglichst selektiv die hochaffinen, präsynaptischen α_2 -Rezeptoren der noradrenergen LC-Neurone zu blockieren.

Eine simultane, die vorliegenden Ergebnisse beeinflussende antagonistische Wirkung des Yohimbins an postsynaptischen α_2 -Rezeptoren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zudem bindet Yohimbin als nicht-selektiver α_2 -Rezeptorantagonist an alle drei Rezeptorsubtypen (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , siehe Kapitel 1.3.2), die aufgrund ihrer unterschiedlichen lokalen Verteilung und Signaltransduktionsmechanismen vermutlich auch unterschiedliche, bislang noch unzureichend erforschte Wirkungen vermitteln, deren Einfluss auf kognitive und verhaltensbezogene Prozesse somit noch nicht vollständig nachvollzogen werden kann (Civantos Calzada and Alexandre de Artinano, 2001, Berridge and Spencer, 2016).

Zudem ist zu bedenken, dass die Entstehung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens vermutlich auf zahlreichen Subprozessen beruht, die unter Beteiligung verschiedener Hirnregionen vermittelt werden (siehe Kapitel 1.1.1 und 1.1.2). Eine noradrenerge Stimulation beeinflusst die jeweiligen Prozesse und zerebralen Strukturen womöglich in unterschiedlicher Weise – dies lässt sich innerhalb des vorliegenden Designs jedoch nicht differenziert darstellen.

Da in der Literatur auch Wirkungen des Yohimbins an dopaminergen und serotoninergen Rezeptoren berichtet wurden (Millan et al., 2000), ist auch ein Einfluss nicht-noradrenerger Transmittersysteme auf die vorliegenden Ergebnisse in Betracht zu ziehen. Relevant ist dies insbesondere in Hinblick auf die in der Literatur beschriebene regulatorische Funktion des dopaminergen Systems in der Annäherungs- und Vermeidungsmotivation – demnach nimmt auch Dopamin einen modulatorischen Einfluss auf motivationale Verhaltenstendenzen und fördert vorwiegend vermeidungsbezogenes Verhalten (Norbury et al., 2015, Antunes et al., 2020).

Obwohl in der vorliegenden Studie das Hauptaugenmerk der Untersuchung auf den Einfluss des LC-NA-Systems gelegt wurde, ist aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen zwischen den Stresssystemen auch ein Einfluss der HHNA auf die vorliegenden Ergebnisse zu

berücksichtigen. Roelofs et al. (2005), die das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten gesunder Probanden unter Einfluss eines psychosozialen Stressors untersuchten (hierzu wurde der Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993) verwendet), konnten nach Stressinduktion neben signifikant erhöhten Cortisolspiegeln auch eine Verminderung sowohl der Annäherungs- als auch der Vermeidungstendenzen der Probanden in Form einer Abnahme des Kongruenzeffekts beobachten. Demnach unterschieden sich die Gruppen, die jeweils entweder den TSST oder die Placebo-Bedingung durchlaufen hatten, deutlich in ihren Cortisolspiegeln, während andere Stressparameter wie HF, RR und die Aktivität der sAA zwar im Rahmen des TSST anstiegen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigten. Roelofs et al. sahen dies als Beweis, dass die Effekte daher ausschließlich auf die Aktivität der HHNA zurückzuführen seien (Roelofs et al., 2005); jedoch zeigen sich in Hinblick auf die Beeinflussung der jeweiligen Stressparameter durch die TSST deutlich unterschiedliche Angaben in der Literatur (Petrakova et al., 2015).

Tatsächlich werden Beeinträchtigungen verschiedener kognitiver und verhaltensbezogener Prozesse nicht nur bei Gesunden mit einer Aktivierung der HHNA in Verbindung gebracht – sie werden auch im Rahmen der MD und der FT mit einer HHNA-Überaktivität assoziiert (de Kloet et al., 1999, Joëls, 2018, Otte et al., 2015, Keller et al., 2017, Lupien et al., 2009). Da HHNA und LC-NA-System jedoch über zahlreiche verstärkende Feedbackmechanismen miteinander in Verbindung stehen, ist eine unabhängige Betrachtung beider Systeme nur bedingt möglich.

In Anbetracht der Tatsache, dass beiden Systemen sowohl eine Beteiligung an pathogenetischen Prozessen der MD und der FT als auch eine regulatorische Funktion in der Vermittlung kognitiver und verhaltensbezogener Funktionen zugeschrieben wird, erscheint eine gemeinsame Untersuchung beider Stresssysteme sinnvoll und sollte in zukünftigen Studiendesigns berücksichtigt werden. Schließlich ist auch von einer gemeinsamen Beeinflussung des hier untersuchten Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens durch das LC-NA-System und die HHNA auszugehen – eine weitere Untersuchung der genauen Zusammenhänge ist jedoch unabdingbar. Diese sollte sofern möglich eine selektivere Rezeptormanipulation und eine wie beispielsweise bei Seidel et al (2011) beschriebene Kombination verschiedener AA-Paradigmen unter Einbezug bildgebender Verfahren wie der fMRT beinhalten – so könnten einerseits die unterschiedlichen, expliziten und impliziten Aspekte des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens und andererseits die genaue Beteiligung der jeweiligen Transmittersysteme und Hirnstrukturen differenzierter betrachtet werden.

Eine systematische Untersuchung verschiedener Subgruppen depressiver Patienten, wie sie im Rahmen dieser Arbeit in Hinblick auf die FT Berücksichtigung fand, sollte auch in zukünftige Studien einbezogen und ausgeweitet werden.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Arbeit keine neuen Hinweise auf die genauen Mechanismen geben können, die die MD und die FT verbinden, lässt sich aufgrund der zahlreichen in der Literatur beschriebenen Überschneidungen weiterhin eine Interaktion vermuten – diese ist jedoch insbesondere unter Berücksichtigung des Zusammenspiels der verschiedenen Stressregulationssysteme weiter zu untersuchen. Ihr besseres Verständnis kann insbesondere in Hinblick auf sich möglicherweise ergebende, neue und gezielte Behandlungskonzepte für die Therapie der MD von großer Bedeutung sein.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Major Depression (MD) ist durch kognitive und verhaltensbezogene Beeinträchtigungen sowie durch Dysregulationen der physiologischen Stressantwort charakterisiert, die sich in Form veränderter Annäherungs- und Vermeidungstendenzen äußern können (Gold, 2015, Perini et al., 2019, Trew, 2011, Bijttebier et al., 2009, Loijen et al., 2020). Diese veränderten Verhaltenstendenzen sind vermutlich an der Entstehung depressiver Erkrankungen beteiligt und nehmen Einfluss auf Verlauf und Aufrechterhaltung der MD (Bijttebier et al., 2009, Trew, 2011). Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten der MD sind traumatische Erfahrungen in Kindheit und Jugend (FT), die wie die MD mit Veränderungen im Locus coeruleus-noradrenergen System (LC-NA-System) in Verbindung gebracht werden (Chapman et al., 2004, Gutman and Nemeroff, 2003, Goddard et al., 2010, Saboory et al., 2020). Die an der Autoregulation des LC-NA-Systems beteiligten zentralen α_2 -Adrenorezeptoren liegen bei depressiven Patienten in pathologisch verstärkter Dichte und Sensitivität vor und stellen somit eine mögliche Ursache kognitiver und verhaltensbezogener Beeinträchtigungen bei der MD dar (García-Sevilla et al., 1981, Meana et al., 1992, Callado et al., 1998, Ordway et al., 2003, Rivero et al., 2014).

Durch Blockierung dieser Rezeptoren konnten bereits antidepressive Wirkungen sowie eine Verbesserung verschiedener kognitiver Funktionen vermittelt werden (Zhang et al., 2009, Chamberlain et al., 2006, Chamberlain and Robbins, 2013, Wingenfeld et al., 2013) – die Beeinflussung des Annäherungs- und Vermeidungsverhaltens depressiver Patienten durch eine zentrale noradrenerge Stimulation, insbesondere bei Vorliegen einer FT, wurde bisher jedoch nicht explizit untersucht und war daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Dazu wurden im Rahmen des Studienprojekts (DFG-Projekt KU3106/2-1) in einem Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten, messwiederholten Design 53 Patienten mit MD (darunter 27 Probanden mit FT) sowie 30 gesunde Probanden mit FT und 48 gesunde, hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ausbildungsstand parallelisierte Kontrollprobanden anhand eines computerbasierten Approach-Avoidance-Paradigmas unter noradrenerger Stimulation durch Gabe des α_2 -Rezeptorantagonisten Yohimbin untersucht.

In Widerspruch zu den aufgestellten Hypothesen konnte kein signifikanter Einfluss der noradrenergen Stimulation auf das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten von depressiven und gesunden Probanden mit und ohne FT beobachtet werden. Darüber hinaus unterschieden sich Probanden mit MD, FT und gesunde Kontrollprobanden auch unabhängig von der Yohimbin-Gabe nicht in ihrem Annäherungs- und Vermeidungsverhalten.

Die vorliegenden Ergebnisse können den vermuteten noradrenergen Einfluss auf motivationale Verhaltenstendenzen depressiver Patienten und gesunder Personen mit FT nicht bekräftigen. Entgegen zahlreicher Nachweise in der Literatur konnten in der vorliegenden Arbeit auch keine veränderten Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in den depressiven und traumatisierten Probandengruppen nachgewiesen werden.

Dennoch zeigen sich in der Literatur deutliche Verknüpfungen zwischen depressiven Erkrankungen, frühen traumatischen Erfahrungen, veränderten Verhaltenstendenzen und Dysregulationen der Stressphysiologie. Eine weitere Erforschung der genauen Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren, insbesondere unter Berücksichtigung des Zusammenspiels der einzelnen Stressregulationssysteme, kann daher zum weiteren Verständnis der neurophysiologischen Prozesse beitragen, die der MD und FT zugrunde liegen, und gezielte, vermehrt auf die verschiedenen Patientengruppen zugeschnittene Behandlungskonzepte anstoßen.

Literaturverzeichnis

- ACOSTA-MARTINEZ, M., FIBER, J. M., BROWN, R. D. & ETGEN, A. M. 1999. Localization of alpha1B-adrenergic receptor in female rat brain regions involved in stress and neuroendocrine function. *Neurochem Int*, 35, 383-91.
- ALEXOPOULOS, T. & RIC, F. 2007. The evaluation-behavior link: Direct and beyond valence. *Journal of Experimental Social Psychology*, 43, 1010-1016.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*, Arlington, VA, American Psychiatric Association.
- AMODIO, D. M., MASTER, S. L., YEE, C. M. & TAYLOR, S. E. 2008. Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation systems: implications for theories of self-regulation. *Psychophysiology*, 45, 11-9.
- ANDA, R. F., BROWN, D. W., DUBE, S. R., BREMNER, J. D., FELITTI, V. J. & GILES, W. H. 2008. Adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in adults. *Am J Prev Med*, 34, 396-403.
- ANDA, R. F., WHITFIELD, C. L., FELITTI, V. J., CHAPMAN, D., EDWARDS, V. J., DUBE, S. R. & WILLIAMSON, D. F. 2002. Adverse childhood experiences, alcoholic parents, and later risk of alcoholism and depression. *Psychiatr Serv*, 53, 1001-9.
- ANTUNES, G. F., GOUVEIA, F. V., REZENDE, F. S., SENO, M. D. D. J., DE CARVALHO, M. C., DE OLIVEIRA, C. C., DOS SANTOS, L. C. T., DE CASTRO, M. C., KUROKI, M. A., TEIXEIRA, M. J., OTOCH, J. P., BRANDAO, M. L., FONOFF, E. T. & MARTINEZ, R. C. R. 2020. Dopamine modulates individual differences in avoidance behavior: A pharmacological, immunohistochemical, neurochemical and volumetric investigation. *Neurobiology of Stress*, 12, 100219.
- ARFAIE, A., SAFIKHANLOU, S., BAKHSHIPOUR ROODSARI, A., FARNAM, A. & SHAFIEE-KANDJANI, A. R. 2018. Assessment of Behavioral Approach and Behavioral Inhibition Systems in Mood Disorders. *Basic and clinical neuroscience*, 9, 261-268.
- ARNSTEN, A. F. T. 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 10, 410-422.
- ARNSTEN, A. F. T. 2015. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature neuroscience*, 18, 1376-1385.
- AUPPERLE, R. L., MELROSE, A. J., FRANCISCO, A., PAULUS, M. P. & STEIN, M. B. 2015. Neural substrates of approach-avoidance conflict decision-making. *Hum Brain Mapp*, 36, 449-62.
- AUPPERLE, R. L. & PAULUS, M. P. 2010. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12, 517-531.
- BARRY, T. J., MURRAY, L., FEARON, P., MOUTSIANA, C., JOHNSTONE, T. & HALLIGAN, S. L. 2017. Amygdala volume and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to social stress. *Psychoneuroendocrinology*, 85, 96-99.
- BARTOSZEK, G. & WINER, E. S. 2015. Spider-fearful individuals hesitantly approach threat, whereas depressed individuals do not persistently approach reward. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 46, 1-7.
- BECK, A. T., STEER, R. A., BALL, R. & RANIERI, W. 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-97.
- BECKER, E. S., BARTH, A., SMITS, J. A. J., BEISEL, S., LINDENMEYER, J. & RINCK, M. 2019. Positivity-approach training for depressive symptoms: A randomized controlled trial. *J Affect Disord*, 245, 297-304.

- BEEVERS, C. G. & MEYER, B. 2002. Lack of positive experiences and positive expectancies mediate the relationship between BAS responsiveness and depression. *Cognition and Emotion*, 16, 549-564.
- BENCH, C. J., FRISTON, K. J., BROWN, R. G., FRACKOWIAK, R. S. & DOLAN, R. J. 1993. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*, 23, 579-90.
- BENCH, C. J., FRISTON, K. J., BROWN, R. G., SCOTT, L. C., FRACKOWIAK, R. S. & DOLAN, R. J. 1992. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 22, 607-15.
- BERGER, M., VAN CALKER, D., BRAKEMEIER, E.-L. & SCHRAMM, E. 2015. Affektive Störungen. In: BERGER, M. (ed.) *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 5 ed. München: Elsevier GmbH.
- BERNSTEIN, D. P. & FINK, L. 1998. *Childhood trauma questionnaire : a retrospective self-report : manual*, Orlando, Psychological Corporation.
- BERNSTEIN, D. P., STEIN, J. A., NEWCOMB, M. D., WALKER, E., POGGE, D., AHLUVALIA, T., STOKES, J., HANDELSMAN, L., MEDRANO, M., DESMOND, D. & ZULE, W. 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*, 27, 169-90.
- BERRIDGE, C. W. & SPENCER, R. C. 2016. Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain research*, 1641, 189-196.
- 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, 33-84.
- BIJTTEBIER, P., BECK, I., CLAES, L. & VANDEREYCKEN, W. 2009. Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality-psychopathology associations. *Clin Psychol Rev*, 29, 421-30.
- BIRBAUMER, N. & SCHMIDT, R. F. 2010. *Biologische Psychologie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- BOEHM, S., HUCK, S., SCHWARZ, K., AGNETER, E., DROBNY, H. & SINGER, E. A. 1995. Rapid, agonist-induced desensitization of alpha 2-autoreceptors modulating transmitter release. *Br J Pharmacol*, 114, 1143-8.
- BÖHM, S. 2012. Adrenerge und noradrenerge Systeme. *Pharmakologie & Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- BORODOVITSYNA, O., JOSHI, N. & CHANDLER, D. 2018. Persistent Stress-Induced Neuroplastic Changes in the Locus Coeruleus/Norepinephrine System. *Neural plasticity*, 2018, 1892570-1892570.
- BOSCH, J. A., BRAND, H. S., LIGTENBERG, T. J., BERMOND, B., HOOGSTRATEN, J. & NIEUW AMERONGEN, A. V. 1996. Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosom Med*, 58, 374-82.
- BOTVINICK, M. M. 2007. Conflict monitoring and decision making: Reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7, 356-366.
- BOURET, S. 2019. Locus Coeruleus, Noradrenaline, and Behavior: Network Effect, Network Effects? *Neuron*, 103, 554-556.
- BRADLEY, B. P., MOGG, K. & LEE, S. C. 1997. Attentional biases for negative information in induced and naturally occurring dysphoria. *Behav Res Ther*, 35, 911-27.
- BRANDSTÄTTER, V., SCHÜLER, J., PUCA, R. M. & LOZO, L. 2018. *Motivation und Emotion*, Berlin, Springer.

- BREMNER, J. D., VERMETTEN, E. & MAZURE, C. M. 2000. Development and preliminary psychometric properties of an instrument for the measurement of childhood trauma: the Early Trauma Inventory. *Depress Anxiety*, 12, 1-12.
- BRETSCHNEIDER, J., JANITZA, S., JACOBI, F., THOM, J., HAPKE, U., KURTH, T. & MASKE, U. E. 2018. Time trends in depression prevalence and health-related correlates: results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012. *BMC Psychiatry*, 18, 394.
- BSCHOR, T., BAUER, M. & ADLI, M. 2014. Chronic and Treatment Resistant Depression. *Dtsch Arztebl International*, 111, 766-76.
- BURCUSA, S. L. & IACONO, W. G. 2007. Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27, 959-985.
- BUSCH, M. A., MASKE, U. E., RYL, L., SCHLACK, R. & HAPKE, U. 2013. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 733-739.
- CALLADO, L. F., MEANA, J. J., GRIJALBA, B., PAZOS, A., SASTRE, M. & GARCÍA-SEVILLA, J. A. 1998. Selective increase of alpha2A-adrenoceptor agonist binding sites in brains of depressed suicide victims. *J Neurochem*, 70, 1114-23.
- CAMPBELL-SILLS, L., LIVERANT, G. I. & BROWN, T. A. 2004. Psychometric evaluation of the behavioral inhibition/behavioral activation scales in a large sample of outpatients with anxiety and mood disorders. *Psychol Assess*, 16, 244-54.
- CARVER, C. S. 2006. Approach, Avoidance, and the Self-Regulation of Affect and Action. *Motivation and Emotion*, 30, 105-110.
- CARVER, C. S. & WHITE, T. L. 1994. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 319-333.
- 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, 397-407.
- CHAMBERLAIN, S. R. & ROBBINS, T. W. 2013. Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *J Psychopharmacol*, 27, 694-718.
- CHAPMAN, D. P., WHITFIELD, C. L., FELITTI, V. J., DUBE, S. R., EDWARDS, V. J. & ANDA, R. F. 2004. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 82, 217-225.
- CHARMANDARI, E., TSIGOS, C. & CHROUSOS, G. 2005. Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*, 67, 259-84.
- CHARNEY, D. S., HENINGER, G. R. & REDMOND, D. E., JR. 1983. Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sci*, 33, 19-29.
- CHARNEY, D. S., HENINGER, G. R. & STERNBERG, D. E. 1982. Assessment of alpha 2 adrenergic autoreceptor function in humans: effects of oral yohimbine. *Life Sci*, 30, 2033-41.
- CHARNEY, D. S., WOODS, S. W., GOODMAN, W. K. & HENINGER, G. R. 1987. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*, 144, 1030-6.
- CHATTERTON, R. T., JR., VOGELSONG, K. M., LU, Y. C., ELLMAN, A. B. & HUDGENS, G. A. 1996. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol*, 16, 433-48.
- CHEN, M. & BARGH, J. A. 1999. Consequences of Automatic Evaluation: Immediate Behavioral Predispositions to Approach or Avoid the Stimulus. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 25, 215-224.

- CHROUSOS, G. P. & GOLD, P. W. 1992. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*, 267, 1244-1252.
- CICCHETTI, D. & TOTH, S. L. 2005. Child maltreatment. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 409-38.
- CIVANTOS CALZADA, B. & ALEIXANDRE DE ARTINANO, A. 2001. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res*, 44, 195-208.
- CLARK, L. A. & WATSON, D. 1991. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316-336.
- CLONINGER, C. R. 1987. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 573-88.
- COAN, J. A. & ALLEN, J. J. 2004. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol Psychol*, 67, 7-49.
- COHEN, R. A., GRIEVE, S., HOTH, K. F., PAUL, R. H., SWEET, L., TATE, D., GUNSTAD, J., STROUD, L., MCCAFFERY, J., HITSMAN, B., NIAURA, R., CLARK, C. R., MCFARLANE, A., BRYANT, R., GORDON, E. & WILLIAMS, L. M. 2006. "Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei": Erratum. *Biological Psychiatry*, 60, 1023-1023.
- COPLAN, R. J., WILSON, J., FROHLICK, S. L. & ZELENSKI, J. 2006. A person-oriented analysis of behavioral inhibition and behavioral activation in children. *Personality and Individual Differences*, 41, 917-927.
- CORR, P. J. 2004. Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 317-32.
- CORR, P. J. 2013. Approach and Avoidance Behaviour: Multiple Systems and their Interactions. *Emotion Review*, 5, 285-290.
- COTTINGHAM, C. & WANG, Q. 2012. $\alpha 2$ adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36, 2214-2225.
- COULL, J. T. 1994. Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging*, 5, 116-26.
- CRESPI, F. 2009. Anxiolytics antagonize yohimbine-induced central noradrenergic activity: a concomitant in vivo voltammetry-electrophysiology model of anxiety. *J Neurosci Methods*, 180, 97-105.
- CUNHA, C., GÓMEZ-A, A. & BLAHA, C. 2012. The role of the basal ganglia in motivated Behaviour. *Reviews in the neurosciences*, 0, 1-21.
- CURTIS, A. L., BELLO, N. T. & VALENTINO, R. J. 2001. Evidence for functional release of endogenous opioids in the locus ceruleus during stress termination. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21, RC152-RC152.
- CURTIS, A. L., LEISER, S. C., SNYDER, K. & VALENTINO, R. J. 2012. Predator stress engages corticotropin-releasing factor and opioid systems to alter the operating mode of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Neuropharmacology*, 62, 1737-1745.
- DA SILVA FERREIRA, G. C., CRIPPA, J. A. S. & DE LIMA OSÓRIO, F. 2014. Facial emotion processing and recognition among maltreated children: a systematic literature review. *Frontiers in Psychology*, 5.
- DALGLEISH, T. & WATTS, F. N. 1990. Biases of attention and memory in disorders of anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 10, 589-604.
- DANNLOWSKI, U., STUHRMANN, A., BEUTELMANN, V., ZWANZGER, P., LENZEN, T., GROTEGERD, D., DOMSCHKE, K., HOHOFF, C., OHRMANN, P., BAUER, J., LINDNER, C., POSTERT, C., KONRAD, C., AROLT, V., HEINDEL, W., SUSLOW, T. & KUGEL, H. 2012. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 71, 286-93.

- DAVIDSON, R. J. 1984. Affect, cognition, and hemispheric specialization. *In*: IZARD, C. E., KAGAN, J. & ZAJONC, R. B. (eds.) *Emotions, Cognition, and Behavior*. New York: Cambridge University Press.
- DAVIDSON, R. J. 1998. Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12, 307-330.
- DAVIDSON, R. J., PIZZAGALLI, D. A. & NITSCHKE, J. B. 2009. Representation and regulation of emotion in depression: Perspectives from affective neuroscience. *Handbook of depression, 2nd ed.* New York, NY, US: The Guilford Press.
- DE HOUWER, J., CROMBEZ, G., BAEYENS, F. & HERMANS, D. 2001. On the generality of the affective Simon effect. *Cognition & Emotion*, 15, 189-206.
- DE KLOET, E. R., OITZL, M. S. & JOËLS, M. 1999. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*, 22, 422-6.
- DELDIN, P. J., KELLER, J., GERGEN, J. A. & MILLER, G. A. 2001. Cognitive bias and emotion in neuropsychological models of depression. *Cognition and Emotion*, 15, 787-802.
- DELVENNE, V., DELECLUSE, F., HUBAIN, P. P., SCHOUTENS, A., DE MAERTELAER, V. & MENDLEWICZ, J. 1990. Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders. *Br J Psychiatry*, 157, 359-65.
- DEPUE, R. A. & COLLINS, P. F. 1999. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*, 22, 491-517; discussion 518-69.
- DERNTL, B., SEIDEL, E.-M., EICKHOFF, S. B., KELLERMANN, T., GUR, R. C., SCHNEIDER, F. & HABEL, U. 2011. Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression. *Social neuroscience*, 6, 482-501.
- DGPPN, B. K., KBV, AWMF (HRSG.) FÜR DIE LEITLINIENGRUPPE UNIPOLARE DEPRESSION*. 2015. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage, Version 5. [cited: 02.04.2020]. Available: www.depression.versorgungsleitlinien.de.
- DIMIDJIAN, S., MARTELL, C. R., ADDIS, M. E. & HERMAN-DUNN, R. 2008. Behavioral activation for depression. *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual, 4th ed.* New York, NY, US: The Guilford Press.
- DITZEN, B., EHLERT, U. & NATER, U. M. 2014. Associations between salivary alpha-amylase and catecholamines--a multilevel modeling approach. *Biol Psychol*, 103, 15-8.
- DOUGHERTY, D. & RAUCH, S. 1997. Neuroimaging and Neurobiological Models of Depression. *Harvard review of psychiatry*, 5, 138-59.
- DREVETS, W. C. 2000. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*. Elsevier.
- DREVETS, W. C. 2001. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 240-9.
- DUBE, S. R., FAIRWEATHER, D., PEARSON, W. S., FELITTI, V. J., ANDA, R. F. & CROFT, J. B. 2009. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*, 71, 243-50.
- DUNCAN, C. P., SEIDLER, F. J., LAPPI, S. E. & SLOTKIN, T. A. 1990. Dual control of DNA synthesis by alpha- and beta-adrenergic mechanisms in normoxic and hypoxic neonatal rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 55, 29-33.
- DWYER, J. B., CARDENAS, A., FRANKE, R. M., CHEN, Y., BAI, Y., BELLUZZI, J. D., LOTFIPOUR, S. & LESLIE, F. M. 2019. Prenatal nicotine sex-dependently alters adolescent dopamine system development. *Translational Psychiatry*, 9, 304.

- EBNER, N. C., RIEDIGER, M. & LINDENBERGER, U. 2010. FACES--a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. *Behav Res Methods*, 42, 351-62.
- EDER, A. B. & DIGNATH, D. 2013. Messung von Verhaltenstendenzen der Annäherung und Vermeidung: Eine praktische Anleitung. In: BERMEITINGER, C. (ed.) *Paradigmen der Kognitiven Psychologie: Affektive Reize II*. Berlin: Uni-Edition.
- EHLERT, U., ERNI, K., HEBISCH, G. & NATER, U. 2006. Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 5130-3.
- ELLIOT, A. J. 2008. *Handbook of Approach and Avoidance Motivation*, New York, Psychology Press.
- ELLIOT, A. J., EDER, A. B. & HARMON-JONES, E. 2013. Approach–Avoidance Motivation and Emotion: Convergence and Divergence. *Emotion Review*, 5, 308-311.
- ELLIOT, A. J. & THRASH, T. M. 2010. Approach and avoidance temperament as basic dimensions of personality. *J Pers*, 78, 865-906.
- ENTRINGER, S., BUSS, C. & HEIM, C. 2016. Early-life stress and vulnerability for disease in later life. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 59, 1255-1261.
- ETKIN, A., EGNER, T., PERAZA, D. M., KANDEL, E. R. & HIRSCH, J. 2006. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51, 871-82.
- FAVA, G. A., RAFANELLI, C., GRANDI, S., CONTI, S. & BELLUARDO, P. 1998. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 816-20.
- FELITTI, V. J., ANDA, R. F., NORDENBERG, D., WILLIAMSON, D. F., SPITZ, A. M., EDWARDS, V., KOSS, M. P. & MARKS, J. S. 1998. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14, 245-58.
- FELTMAN, R. & ELLIOT, A. J. 2012. Approach and Avoidance Motivation. In: SEEL, N. M. (ed.) *Encyclopedia of the Sciences of Learning*. Boston, MA: Springer US.
- FERGUSON, K. S. & DACEY, C. M. 1997. Anxiety, depression and dissociation in women health care providers reporting a history of childhood psychological abuse. *Child Abuse & Neglect*, 21, 941-952.
- FERSTER, C. B. 1973. A functional analysis of depression. *American Psychologist*, 28, 857-870.
- FLEURKENS, P., VAN MINNEN, A., BECKER, E. S., VAN OOSTROM, I., SPECKENS, A., RINCK, M. & VRIJSEN, J. N. 2018. Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism. *PLOS ONE*, 13, e0193787.
- FOWLES, D. C. 1980. The three arousal model: implications of gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology*, 17, 87-104.
- FOWLES, D. C. 1988. Psychophysiology and psychopathology: a motivational approach. *Psychophysiology*, 25, 373-91.
- FRASURE-SMITH, N., LESPÉRANCE, F. & TALAJIC, M. 1993. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Jama*, 270, 1819-25.
- FREDRICKSON, B. L. 2001. The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol*, 56, 218-26.
- FRICKE, K. & VOGEL, S. 2020. How interindividual differences shape approach-avoidance behavior: Relating self-report and diagnostic measures of interindividual differences to behavioral measurements of approach and avoidance. *Neurosci Biobehav Rev*, 111, 30-56.

- FRIJDA, N. H., FRIDJA, N. H. A., MANSTEAD, A. & OATLEY, K. 1986. *The Emotions*, Cambridge University Press.
- GARCÍA-SEVILLA, J. A., ZIS, A. P., HOLLINGSWORTH, P. J., GREDEEN, J. F. & SMITH, C. B. 1981. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 38, 1327-33.
- GEHRING, W. J. & WILLOUGHBY, A. R. 2002. The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295, 2279-82.
- GIBB, B. E., SCHOFIELD, C. A. & COLES, M. E. 2009. Reported history of childhood abuse and young adults' information-processing biases for facial displays of emotion. *Child Maltreatment*, 14, 148-156.
- 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, 339-50.
- GOLD, A. L., MOREY, R. A. & MCCARTHY, G. 2015. Amygdala-prefrontal cortex functional connectivity during threat-induced anxiety and goal distraction. *Biological psychiatry*, 77, 394-403.
- GOLD, P. W. 2015. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*, 20, 32-47.
- GOLDBERG, M. R. & ROBERTSON, D. 1983. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha 2-adrenoreceptor. *Pharmacol Rev*, 35, 143-80.
- GOLDBERG, R. T. 1994. Childhood abuse, depression, and chronic pain. *Clin J Pain*, 10, 277-81.
- GOLDSTEIN, D., GROSSMAN, E., LISTWAK, S. & FOLIO, C. 1991. Sympathetic reactivity during a yohimbine challenge test in essential hypertension. *Hypertension*, 18, III40.
- GOLLAN, J. K., PANE, H. T., MCCLOSKEY, M. S. & COCCARO, E. F. 2008. Identifying differences in biased affective information processing in major depression. *Psychiatry Res*, 159, 18-24.
- GORTER, J. A., KAMPHUIS, W., HUISMAN, E., BOS, N. P. & MIRMIRAN, M. 1990. Neonatal clonidine treatment results in long-lasting changes in noradrenaline sensitivity and kindling epileptogenesis. *Brain Res*, 535, 62-6.
- GOTLIB, I. H. & JOORMANN, J. 2010. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285-312.
- GOTLIB, I. H., KRASNOPEKOVA, E., YUE, D. N. & JOORMANN, J. 2004. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*, 113, 121-35.
- GRABENHORST, F., ROLLS, E. T. & BILDERBECK, A. 2008. How cognition modulates affective responses to taste and flavor: top-down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulate cortices. *Cereb Cortex*, 18, 1549-59.
- GRAY, J. A. 1970. Sodium amobarbital, the hippocampal theta rhythm, and the partial reinforcement extinction effect. *Psychol Rev*, 77, 465-80.
- GRAY, J. A. 1977. Drug Effects on Fear and Frustration: Possible Limbic Site of Action of Minor Tranquilizers. In: IVERSEN, L. L., IVERSEN, S. D. & SNYDER, S. H. (eds.) *Drugs, Neurotransmitters, and Behavior*. Boston, MA: Springer US.
- GRAY, J. A. 1982. *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*, New York, NY, US, Clarendon Press/Oxford University Press.
- GRAY, J. A. 1987. *The psychology of fear and stress*, New York, Cambridge University Press.
- GRAY, J. A. 1990. Brain Systems that Mediate both Emotion and Cognition. *Cognition & Emotion*, 4, 269-288.
- GRAY, J. A. & MCNAUGHTON, N. 1983. Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 7, 119-88.

-
- GRAY, J. A. & MCNAUGHTON, N. 2000. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*, New York, Oxford University Press.
- GRIMM, S., BECK, J., SCHUEPBACH, D., HELL, D., BOESIGER, P., BERMPOHL, F., NIEHAUS, L., BOEKER, H. & NORTHOFF, G. 2008. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 369-376.
- GROSSMAN, E., ROSENTHAL, T., PELEG, E., HOLMES, C. & GOLDSTEIN, D. S. 1993. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22, 22-6.
- GUTMAN, D. A. & NEMEROFF, C. B. 2003. Persistent central nervous system effects of an adverse early environment: clinical and preclinical studies. *Physiology & Behavior*, 79, 471-478.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HARDT, J. & RUTTER, M. 2004. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 260-273.
- HARIRI, A., BOOKHEIMER, S. & MAZZIOTTA, J. 2000. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 11: 43-48. *Neuroreport*, 11, 43-8.
- HARMON-JONES, E. & ALLEN, J. J. 1997. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *J Abnorm Psychol*, 106, 159-63.
- HARMON-JONES, E., GABLE, P. A. & PETERSON, C. K. 2010. The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological Psychology*, 84, 451-462.
- HARRIS, E. C. & BARRACLOUGH, B. 1997. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170, 205-28.
- HAUSER, W., SCHMUTZER, G., BRAHLER, E. & GLAESMER, H. 2011. Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 287-94.
- HAUTZINGER, M., KELLER, F. & KÜHNER, C. 2006. Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II. *Harcourt Test Services, Frankfurt a.M.* .
- HEDNER, T., EDGAR, B., EDVINSSON, L., HEDNER, J., PERSSON, B. & PETTERSSON, A. 1992. Yohimbine pharmacokinetics and interaction with the sympathetic nervous system in normal volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43, 651-656.
- HEIM, C. & BINDER, E. B. 2012. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233, 102-111.
- HEIM, C., MLETZKO, T., PURSELLE, D., MUSSELMAN, D. L. & NEMEROFF, C. B. 2008a. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*, 63, 398-405.
- HEIM, C., NEWPORT, D. J., BONSALL, R., MILLER, A. H. & NEMEROFF, C. B. 2001. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*, 158, 575-81.
- HEIM, C., NEWPORT, D. J., MLETZKO, T., MILLER, A. H. & NEMEROFF, C. B. 2008b. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 693-710.

- HENRIQUES, J. B. & DAVIDSON, R. J. 1990. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*, 99, 22-31.
- HERMAN, A. M., CRITCHLEY, H. D. & DUKA, T. 2019. The impact of Yohimbine-induced arousal on facets of behavioural impulsivity. *Psychopharmacology*, 236, 1783-1795.
- HEUER, K., RINCK, M. & BECKER, E. S. 2007. Avoidance of emotional facial expressions in social anxiety: The Approach-Avoidance Task. *Behav Res Ther*, 45, 2990-3001.
- HIEBLE, J. P. 2007. Subclassification and nomenclature of alpha- and beta-adrenoceptors. *Curr Top Med Chem*, 7, 129-34.
- HOLMBERG, G. & GERSHON, S. 1961. Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia*, 2, 93-106.
- HOPKO, D. R., ARMENTO, M. E. A., CANTU, M. S., CHAMBERS, L. L. & LEJUEZ, C. W. 2003. The use of daily diaries to assess the relations among mood state, overt behavior, and reward value of activities. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 1137-1148.
- HOPKO, D. R. & MULLANE, C. M. 2008. Exploring the relation of depression and overt behavior with daily diaries. *Behav Res Ther*, 46, 1085-9.
- HUNDT, N. E., NELSON-GRAY, R. O., KIMBREL, N. A., MITCHELL, J. T. & KWAPIL, T. R. 2007. The interaction of reinforcement sensitivity and life events in the prediction of anhedonic depression and mixed anxiety-depression symptoms. *Personality and Individual Differences*, 43, 1001-1012.
- JACOBI, F., HOFLE, M., STREHLE, J., MACK, S., GERSCHLER, A., SCHOLL, L., BUSCH, M. A., MASKE, U., HAPKE, U., GAEBEL, W., MAIER, W., WAGNER, M., ZIELASEK, J. & WITTCHEN, H. U. 2014. [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*, 85, 77-87.
- JACOBI, F., WITTCHEN, H. U., HOLTING, C., HOFLE, M., PFISTER, H., MULLER, N. & LIEB, R. 2004. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34, 597-611.
- JACOBS, G. D. & SNYDER, D. 1996. Frontal brain asymmetry predicts affective style in men. *Behav Neurosci*, 110, 3-6.
- JACOBSON, L. & SAPOLSKY, R. 1991. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 12, 118-34.
- JACOBSON, N. S., DOBSON, K. S., TRUAX, P. A., ADDIS, M. E., KOERNER, K., GOLLAN, J. K., GORTNER, E. & PRINCE, S. E. 1996. A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin Psychol*, 64, 295-304.
- JAMES, S. L., ABATE, D., ABATE, K. H., ABAY, S. M., ABBAFATI, C., ABBASI, N., ABBASTABAR, H., ABD-ALLAH, F., ABDELA, J., ABDELALIM, A., ABDOLLAHPUR, I., ABDULKADER, R. S., ABEBE, Z., ABERA, S. F., ABIL, O. Z., ABRAHA, H. N., ABU-RADDAD, L. J., ABU-RMEILEH, N. M. E., ACCROMBESSI, M. M. K., ACHARYA, D., ACHARYA, P., ACKERMAN, I. N., ADAMU, A. A., ADEBAYO, O. M., ADEKANMBI, V., ADETOKUNBOH, O. O., ADIB, M. G., ADSUAR, J. C., AFANVI, K. A., AFARIDEH, M., AFSHIN, A., AGARWAL, G., AGESA, K. M., AGGARWAL, R., AGHAYAN, S. A., AGRAWAL, S., AHMADI, A., AHMADI, M., AHMADIEH, H., AHMED, M. B., AICHOOR, A. N., AICHOOR, I., AICHOOR, M. T. E., AKINYEMIJU, T., AKSEER, N., AL-ALY, Z., AL-EYADHY, A., AL-MEKHLAFI, H. M., AL-RADDADI, R. M., ALAHDAB, F., ALAM, K., ALAM, T., ALASHI, A., ALAVIAN, S. M., ALENE, K. A., ALIJANZADEH, M., ALIZADEH-NAVAEI, R., ALJUNID, S. M., ALKERWI, A. A., ALLA, F., ALLEBECK, P., ALOUANI, M. M. L., ALTIRKAWI, K., ALVIS-

- GUZMAN, N., AMARE, A. T., AMINDE, L. N., AMMAR, W., AMOAKO, Y. A., ANBER, N. H., ANDREI, C. L., ANDROUDI, S., ANIMUT, M. D., ANJOMSHOA, M., ANSHA, M. G., ANTONIO, C. A. T., ANWARI, P., ARABLOO, J., ARAUZ, A., AREMU, O., ARIANI, F., ARMOON, B., ÄRNLÖV, J., ARORA, A., ARTAMAN, A., ARYAL, K. K., ASAYESH, H., ASGHAR, R. J., ATARO, Z., ATRE, S. R., AUSLOOS, M., AVILA-BURGOS, L., AVOKPAHO, E. F. G. A., AWASTHI, A., AYALA QUINTANILLA, B. P., AYER, R., AZZOPARDI, P. S., BABAZADEH, A., BADALI, H., BADAWI, A., BALI, A. G., et al. 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392, 1789-1858.
- JOËLS, M. 2018. Corticosteroids and the brain. *J Endocrinol*, 238, R121-r130.
- JOHNSON, S. L., TURNER, R. J. & IWATA, N. 2003. BIS/BAS Levels and Psychiatric Disorder: An Epidemiological Study. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 25, 25-36.
- JONES, S. & DAY, C. 2008. Self appraisal and behavioural activation in the prediction of hypomanic personality and depressive symptoms. *Personality and Individual Differences - PERS INDIV DIFFER*, 45, 643-648.
- JORM, A. F., CHRISTENSEN, H., HENDERSON, A. S., JACOMB, P. A., KORTEN, A. E. & RODGERS, B. 1999. Using the BIS/BAS scales to measure behavioural inhibition and behavioural activation: Factor structure, validity and norms in a large community sample. *Personality and Individual Differences*, 26, 49-58.
- JOUKAMAA, M., HELIOVAARA, M., KNEKT, P., AROMAA, A., RAITASALO, R. & LEHTINEN, V. 2001. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry*, 179, 498-502.
- KALDEWAIJ, R., KOCH, S. B., VOLMAN, I., TONI, I. & ROELOFS, K. 2017. On the Control of Social Approach-Avoidance Behavior: Neural and Endocrine Mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci*, 30, 275-293.
- KARATEKIN, C. & HILL, M. 2019. Expanding the Original Definition of Adverse Childhood Experiences (ACEs). *Journal of Child & Adolescent Trauma*, 12, 289-306.
- KASCH, K. L., ROTTENBERG, J., ARNOW, B. A. & GOTLIB, I. H. 2002. Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *J Abnorm Psychol*, 111, 589-97.
- KAUFMAN, J. 1991. Depressive disorders in maltreated children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30, 257-65.
- KELLER, J., GOMEZ, R., WILLIAMS, G., LEMBKE, A., LAZZERONI, L., MURPHY, G. M., JR. & SCHATZBERG, A. F. 2017. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 22, 527-536.
- KIMBREL, N. A., NELSON-GRAY, R. O. & MITCHELL, J. T. 2007. Reinforcement sensitivity and maternal style as predictors of psychopathology. *Personality and Individual Differences*, 42, 1139-1149.
- KIMBREL, N. A., NELSON-GRAY, R. O. & MITCHELL, J. T. 2012. BIS, BAS, and bias: The role of personality and cognitive bias in social anxiety. *Personality and Individual Differences*, 52, 395-400.
- KIRKHAM, E. J. & LEVITA, L. 2020. Early life stress is associated with reduced avoidance of threatening facial expressions. *Development and Psychopathology*, 32, 1059-1067.
- KIRSCHBAUM, C., PIRKE, K. M. & HELLHAMMER, D. H. 1993. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.

- KRIEGLMEYER, R. & DEUTSCH, R. 2010. Comparing measures of approach–avoidance behaviour: The manikin task vs. two versions of the joystick task. *Cognition and emotion*, 24, 810-828.
- KRYSTAL, J. H., MCDUGLE, C. J., WOODS, S. W., PRICE, L. H., HENINGER, G. R. & CHARNEY, D. S. 1992. Dose-response relationship for oral idazoxan effects in healthy human subjects: comparison with oral yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)*, 108, 313-9.
- KUEHNER, C. 2003. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*, 108, 163-74.
- KUKOLJA, J., SCHLÄPFER, T. E., KEYSERS, C., KLINGMÜLLER, D., MAIER, W., FINK, G. R. & HURLEMANN, R. 2008. Modeling a Negative Response Bias in the Human Amygdala by Noradrenergic–Glucocorticoid Interactions. *The Journal of Neuroscience*, 28, 12868.
- LAMPE, A., DOERING, S., RUMPOLD, G., SÖLDER, E., KRISMER, M., KANTNER-RUMPLMAIR, W., SCHUBERT, C. & SÖLLNER, W. 2003. Chronic pain syndromes and their relation to childhood abuse and stressful life events. *J Psychosom Res*, 54, 361-7.
- LANG, P. J. & BRADLEY, M. M. 2008. Appetitive and defensive motivation is the substrate of emotion. *Handbook of approach and avoidance motivation*. New York, NY, US: Psychology Press.
- LANG, P. J. & BRADLEY, M. M. 2013. Appetitive and Defensive Motivation: Goal-Directed or Goal-Determined? *Emot Rev*, 5, 230-234.
- LANG, P. J., BRADLEY, M. M. & CUTHBERT, B. N. 1990. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, 97, 377-95.
- LAUX, L., GLANZMANN, P., SCHAFFNER, P. & SPIELBERGER, C. D. 1981. *State-Trait-Angstinventar (STAI): Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim, Beltz
- LE CORRE, P., DOLLO, G., CHEVANNE, F. & LE VERGE, R. 1999. Biopharmaceutics and metabolism of yohimbine in humans. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, 79-84.
- LEEB, R. T., PAULOZZI, L., MELANSON, C., SIMON, T. & ARIAS, I. 2008. *Child Maltreatment Surveillance. Uniform Definitions for Public Health and Recommended Data Elements*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.
- LEPPÄNEN, J. M. 2006. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19, 34-9.
- LEWIN, K. 1935. *The dynamic theory of personality*. New York, McGraw-Hill.
- LEWINSOHN, P. M. 1974. A behavioral approach to depression. *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Oxford, England: John Wiley & Sons.
- LOH, E., KURTH-NELSON, Z., BERRON, D., DAYAN, P., DUZEL, E., DOLAN, R. & GUITART-MASIP, M. 2017. Parsing the Role of the Hippocampus in Approach-Avoidance Conflict. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 27, 201-215.
- LOIJEN, A., VRIJSEN, J. N., EGGER, J. I. M., BECKER, E. S. & RINCK, M. 2020. Biased approach-avoidance tendencies in psychopathology: A systematic review of their assessment and modification. *Clin Psychol Rev*, 77, 101825.
- LORENTZ, K., GÜTSCHOW, B. & RENNER, F. 1999. Evaluation of a Direct α -Amylase Assay Using 2-Chloro-4-nitrophenyl- α -D-maltotrioxide. 37, 1053-1062.
- LUPIEN, S. J., MCEWEN, B. S., GUNNAR, M. R. & HEIM, C. 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 10, 434-45.
- LYNCH, P. J. 2006a. *Medical illustrations by Patrick Lynch: Brain human sagittal section* [Online]. Available:

- https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_human_sagittal_section.svg
[Accessed 18.04.2021].
- LYNCH, P. J. 2006b. *Medical illustrations by Patrick Lynch: Brain stem normal human* [Online]. Available:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_stem_normal_human.svg [Accessed 18.04.2021].
- MACMILLAN, H. L., FLEMING, J. E., STREINER, D. L., LIN, E., BOYLE, M. H., JAMIESON, E., DUKU, E. K., WALSH, C. A., WONG, M. Y. & BEARDSLEE, W. R. 2001. Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *Am J Psychiatry*, 158, 1878-83.
- MALETIC, V., ERAMO, A., GWIN, K., OFFORD, S. J. & DUFFY, R. A. 2017. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*, 8, 42.
- MARSH, A. A., AMBADY, N. & KLECK, R. E. 2005. The effects of fear and anger facial expressions on approach- and avoidance-related behaviors. *Emotion*, 5, 119-24.
- MARTINOT, J. L., HARDY, P., FELINE, A., HURET, J. D., MAZOYER, B., ATTAR-LEVY, D., PAPPATA, S. & SYROTA, A. 1990. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*, 147, 1313-7.
- MATHEW, R. J., MEYER, J. S., FRANCIS, D. J., SEMCHUK, K. M., MORTEL, K. & CLAGHORN, J. L. 1980. Cerebral blood flow in depression. *Am J Psychiatry*, 137, 1449-50.
- MCCABE, C., ROLLS, E. T., BILDERBECK, A. & MCGLONE, F. 2008. Cognitive influences on the affective representation of touch and the sight of touch in the human brain. *Social cognitive and affective neuroscience*, 3, 97-108.
- MCCRORY, E. J., GERIN, M. I. & VIDING, E. 2017. Annual Research Review: Childhood maltreatment, latent vulnerability and the shift to preventative psychiatry – the contribution of functional brain imaging. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 338-357.
- MCFARLAND, B. R., SHANKMAN, S. A., TENKE, C. E., BRUDER, G. E. & KLEIN, D. N. 2006. Behavioral activation system deficits predict the six-month course of depression. *J Affect Disord*, 91, 229-34.
- MEANA, J. J., BARTUREN, F. & GARCÍA-SEVILLA, J. A. 1992. Alpha 2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry*, 31, 471-90.
- MEANA, J. J. & GARCÍA-SEVILLA, J. A. 1987. Increased α_2 -adrenoceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims. *Journal of Neural Transmission*, 70, 377-381.
- MENDLEWICZ, J., HIRSCH, D., SEVY, S., SURMONT, D., PAPADIMITRIOU, G. & DE MAERTELAER, V. 1989. Alpha-2-Adrenoreceptor Binding as a Possible Vulnerability Marker for Affective Disorders. *Neuropsychobiology*, 22, 61-67.
- MILLAN, M. J., NEWMAN-TANCREDI, A., AUDINOT, V., CUSSAC, D., LEJEUNE, F., NICOLAS, J.-P., COGÉ, F., GALIZZI, J.-P., BOUTIN, J. A., RIVET, J.-M., DEKEYNE, A. & GOBERT, A. 2000. Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at α_2 -adrenergic receptors (AR)s, serotonin (5-HT)1A, 5-HT1B, 5-HT1D and dopamine D2 and D3 receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states. *Synapse*, 35, 79-95.
- MONTGOMERY, S. A. & ASBERG, M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-9.
- MURIS, P., MEESTERS, C., DE KANTER, E. & TIMMERMAN, P. E. 2005. Behavioural inhibition and behavioural activation system scales for children: Relationships with

- Eysenck's personality traits and psychopathological symptoms. *Personality and Individual Differences*, 38, 831-841.
- MURISON, R. 2016. Chapter 2 - The Neurobiology of Stress. In: AL'ABSI, M. & FLATEN, M. A. (eds.) *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion*. San Diego: Academic Press.
- NADGIR, S., NAGARAJA, M., SHARADA, S. & YARAGUDRI, V. 2004. Cortical alpha-adrenoceptor downregulation by tricyclic antidepressants in the rat brain. *Neurochemistry international*, 43, 603-9.
- 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, 486-496.
- NAVALTA, C. P., POLCARI, A., WEBSTER, D. M., BOGHOSSIAN, A. & TEICHER, M. H. 2006. Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18, 45-53.
- NEMEROFF, C. B., HEIM, C. M., THASE, M. E., KLEIN, D. N., RUSH, A. J., SCHATZBERG, A. F., NINAN, P. T., MCCULLOUGH, J. P., JR., WEISS, P. M., DUNNER, D. L., ROTHBAUM, B. O., KORNSTEIN, S., KEITNER, G. & KELLER, M. B. 2003. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 14293-14296.
- NEUMANN, R. 2003. Bewerten und Verhalten. *Psychologische Rundschau*, 54, 157-166.
- NORBURY, A., KURTH-NELSON, Z., WINSTON, J. S., ROISER, J. P. & HUSAIN, M. 2015. Dopamine Regulates Approach-Avoidance in Human Sensation-Seeking. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18, pyv041.
- NOWAK, P., LABUS, Ł., KOSTRZEWA, R. M. & BRUS, R. 2006. DSP-4 prevents dopamine receptor priming by quinpirole. *Pharmacol Biochem Behav*, 84, 3-7.
- NUBEL, J., MULLENDER, S., HAPKE, U. & JACOBI, F. 2019. [Epidemic of depression? : Development of prevalence and help-seeking behaviour]. *Nervenarzt*, 90, 1177-1186.
- 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, 1083-8.
- O'NEIL, E. B., NEWSOME, R. N., LI, I. H. N., THAVABALASINGAM, S., ITO, R. & LEE, A. C. H. 2015. Examining the Role of the Human Hippocampus in Approach-Avoidance Decision Making Using a Novel Conflict Paradigm and Multivariate Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35, 15039-15049.
- ORDWAY, G. A. 1995. Effect of noradrenergic lesions on subtypes of alpha 2-adrenoceptors in rat brain. *J Neurochem*, 64, 1118-26.
- 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, 315-23.
- OTTE, C., GOLD, S. M., PENNINX, B. W., PARIANTE, C. M., ETKIN, A., FAVA, M., MOHR, D. C. & SCHATZBERG, A. F. 2016. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16065.
- OTTE, C., WINGENFELD, K., KUEHL, L. K., KACZMARCZYK, M., RICHTER, S., QUANTE, A., REGEN, F., BAJBOUJ, M., ZIMMERMANN-VIEHOFF, F., WIEDEMANN, K. & HINKELMANN, K. 2015. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40, 386-393.

- 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, 577-82.
- PEREZ, D. M. 2006. The Localization of Adrenergic Receptor Subtypes and Transgenic Expression of Fluorescent-Tagged Receptors. In: PEREZ, D. M. (ed.) *The Adrenergic Receptors*. Humana Press.
- PERINI, G., COTTA RAMUSINO, M., SINFORIANI, E., BERNINI, S., PETRACHI, R. & COSTA, A. 2019. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 1249-1258.
- PESKIND, E. R., WINGERSON, D., MURRAY, S., PASCUALY, M., DOBIE, D. J., LE CORRE, P., LE VERGE, R., VEITH, R. C. & RASKIND, M. A. 1995. Effects of Alzheimer's disease and normal aging on cerebrospinal fluid norepinephrine responses to yohimbine and clonidine. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 774-82.
- PETRAKOVA, L., DOERING, B., VITS, S., ENGLER, H., RIEF, W., SCHEDLOWSKI, M. & GRIGOLEIT, J.-S. 2015. Psychosocial Stress Increases Salivary Alpha-Amylase Activity Independently from Plasma Noradrenaline Levels. *PloS one*, 10, e0134561.
- PHAF, R. H., MOHR, S. E., ROTTEVEEL, M. & WICHERTS, J. M. 2014. Approach, avoidance, and affect: a meta-analysis of approach-avoidance tendencies in manual reaction time tasks. *Frontiers in Psychology*, 5.
- PHELPS, E. A. 2006. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, 57, 27-53.
- PHILLIPS, M. L., DREVETS, W. C., RAUCH, S. L. & LANE, R. 2003. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.
- PICKERING, A. D. & GRAY, J. A. 1999. The neuroscience of personality. In: PERVIN, L. A. & JOHN, O. P. (eds.) *Handbook of personality: Theory and research*. 2 ed. New York: Guilford Press.
- PINTO-MEZA, A., CASERAS, X., SOLER, J., PUIGDEMONT, D., PÉREZ, V. & TORRUBIA, R. 2006. Behavioural inhibition and behavioural activation systems in current and recovered major depression participants. *Personality and Individual Differences*, 40, 215-226.
- PIZZAGALLI, D. A., SHERWOOD, R. J., HENRIQUES, J. B. & DAVIDSON, R. J. 2005. Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychol Sci*, 16, 805-13.
- POLLAK, S. D. 2008. Mechanisms Linking Early Experience and the Emergence of Emotions: Illustrations From the Study of Maltreated Children. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 370-375.
- RADKE, S., GÜTHS, F., ANDRÉ, J. A., MÜLLER, B. W. & DE BRUIJN, E. R. 2014. In action or inaction? Social approach-avoidance tendencies in major depression. *Psychiatry Res*, 219, 513-7.
- REINECKE, A., BECKER, E. S. & RINCK, M. 2010. Three indirect tasks assessing implicit threat associations and behavioral response tendencies: Test-retest reliability and validity. *Zeitschrift für Psychologie/Journal of Psychology*, 218, 4-11.
- RENSING, L., KOCH, M., RIPPE, B. & RIPPE, V. 2005. *Mensch im Stress: Psyche, Körper, Moleküle*, Springer Berlin Heidelberg.
- RIVERO, G., GABILONDO, A. M., GARCÍA-SEVILLA, J. A., LA HARPE, R., CALLADO, L. F. & MEANA, J. J. 2014. Increased α 2- and β 1-adrenoceptor densities in postmortem brain of subjects with depression: differential effect of antidepressant treatment. *J Affect Disord*, 167, 343-50.
- RODDY, D. W., FARRELL, C., DOOLIN, K., ROMAN, E., TOZZI, L., FRODL, T., O'KEANE, V. & O'HANLON, E. 2019. The Hippocampus in Depression: More Than

- the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biol Psychiatry*, 85, 487-497.
- RODENKIRCH, C., LIU, Y., SCHRIVER, B. J. & WANG, Q. 2019. Locus coeruleus activation enhances thalamic feature selectivity via norepinephrine regulation of intrathalamic circuit dynamics. *Nature neuroscience*, 22, 120-133.
- ROELOFS, K., ELZINGA, B. M. & ROTTEVEEL, M. 2005. The effects of stress-induced cortisol responses on approach-avoidance behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 665-77.
- RORIE, A. E. & NEWSOME, W. T. 2005. A general mechanism for decision-making in the human brain? *Trends Cogn Sci*, 9, 41-3.
- ROSENBLOOM, M. H., SCHMAHMANN, J. D. & PRICE, B. H. 2012. The functional neuroanatomy of decision-making. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24, 266-77.
- ROTH, G. & DICKE, U. 2006. Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In: FÖRSTL, H., HAUTZINGER, M. & ROTH, G. (eds.) *Neurobiologie psychischer Störungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- RUSH, A. J., TRIVEDI, M. H., WISNIEWSKI, S. R., NIERENBERG, A. A., STEWART, J. W., WARDEN, D., NIEDEREHE, G., THASE, M. E., LAVORI, P. W., LEBOWITZ, B. D., MCGRATH, P. J., ROSENBAUM, J. F., SACKEIM, H. A., KUPFER, D. J., LUTHER, J. & FAVA, M. 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163, 1905-17.
- SABATINELLI, D., FORTUNE, E. E., LI, Q., SIDDIQUI, A., KRAFFT, C., OLIVER, W. T., BECK, S. & JEFFRIES, J. 2011. Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage*, 54, 2524-2533.
- SABOORY, E., GHASEMI, M. & MEHRANFARD, N. 2020. Norepinephrine, neurodevelopment and behavior. *Neurochem Int*, 135, 104706.
- SALEH, A., POTTER, G. G., MCQUOID, D. R., BOYD, B., TURNER, R., MACFALL, J. R. & TAYLOR, W. D. 2017. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med*, 47, 171-181.
- SAMUELS, E. R. & SZABADI, E. 2008. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Current neuropharmacology*, 6, 254-285.
- SÁNCHEZ, M. M., LADD, C. O. & PLOTSKY, P. M. 2001. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol*, 13, 419-49.
- SANDERS, J. D., HAPPE, H. K., BYLUND, D. B. & MURRIN, L. C. 2008. Differential effects of neonatal norepinephrine lesions on immediate early gene expression in developing and adult rat brain. *Neuroscience*, 157, 821-32.
- SARA, S. J. 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 211-223.
- SCHAFFER, C. E., DAVIDSON, R. J. & SARON, C. 1983. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry*, 18, 753-62.
- SCHLUND, M. W., MAGEE, S. & HUDGINS, C. D. 2011. Human avoidance and approach learning: evidence for overlapping neural systems and experiential avoidance modulation of avoidance neurocircuitry. *Behav Brain Res*, 225, 437-48.
- SCOTT, K. M., SMITH, D. R. & ELLIS, P. M. 2010. Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 712-9.

- SEIDEL, E. M., HABEL, U., FINKELMEYER, A., SCHNEIDER, F., GUR, R. C. & DERNTL, B. 2010a. Implicit and explicit behavioral tendencies in male and female depression. *Psychiatry Res*, 177, 124-30.
- SEIDEL, E. M., HABEL, U., KIRSCHNER, M., GUR, R. C. & DERNTL, B. 2010b. The impact of facial emotional expressions on behavioral tendencies in women and men. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 36, 500-7.
- SEKI, K., YOSHIDA, S. & JAISWAL, M. K. 2018. Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder. *Neural regeneration research*, 13, 1159-1169.
- SHIDARA, M. & RICHMOND, B. J. 2002. Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science*, 296, 1709-11.
- SIMSON, P. E. & WEISS, J. M. 1987. Alpha-2 receptor blockade increases responsiveness of locus coeruleus neurons to excitatory stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 7, 1732.
- SOETER, M. & KINDT, M. 2011. Noradrenergic enhancement of associative fear memory in humans. *Neurobiol Learn Mem*, 96, 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, 1204-15.
- SOLARZ, A. K. 1960. Latency of instrumental responses as a function of compatibility with the meaning of eliciting verbal signs. *Journal of Experimental Psychology*, 59, 239-245.
- SPIELBERG, J. M., MILLER, G. A., ENGELS, A. S., HERRINGTON, J. D., SUTTON, B. P., BANICH, M. T. & HELLER, W. 2011. Trait approach and avoidance motivation: lateralized neural activity associated with executive function. *NeuroImage*, 54, 661-670.
- SPIELBERG, J. M., MILLER, G. A., WARREN, S. L., ENGELS, A. S., CROCKER, L. D., BANICH, M. T., SUTTON, B. P. & HELLER, W. 2012a. A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology*, 49, 1200-14.
- SPIELBERG, J. M., MILLER, G. A., WARREN, S. L., ENGELS, A. S., CROCKER, L. D., SUTTON, B. P. & HELLER, W. 2012b. Trait motivation moderates neural activation associated with goal pursuit. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 12, 308-322.
- SPIELBERGER, C. D., GORSUCH, R. L., LUSHENE, R., VAGG, P. R. & JACOBS, G. A. 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.
- STEYER, R., SCHWENKMEZGER, O., NOTZ, P. & EID, M. 1997. *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Göttingen, Hogrefe.
- STINS, J. F., ROELOFS, K., VILLAN, J., KOOIJMAN, K., HAGENAARS, M. A. & BEEK, P. J. 2011. Walk to me when I smile, step back when I'm angry: emotional faces modulate whole-body approach-avoidance behaviors. *Exp Brain Res*, 212, 603-11.
- STRATHEARN, L., GIANNOTTI, M., MILLS, R., KISELY, S., NAJMAN, J. & ABAJOBIR, A. 2020. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics*, 146.
- STROBEL, G. 2002. Interactions between catecholamines, β -adrenoceptors, acute and chronic exercise. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 53, 102-106.
- STRUJIS, S. Y., LAMERS, F., RINCK, M., ROELOFS, K., SPINHOVEN, P. & PENNINX, B. W. J. H. 2018. The predictive value of Approach and Avoidance tendencies on the onset and course of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 35, 551-559.
- STRUJIS, S. Y., LAMERS, F., VROLING, M. S., ROELOFS, K., SPINHOVEN, P. & PENNINX, B. 2017. Approach and avoidance tendencies in depression and anxiety disorders. *Psychiatry Res*, 256, 475-481.

- SUTTON, S. K. & DAVIDSON, R. J. 1997. Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. *Psychological Science*, 8, 204-210.
- TAKAHASHI, Y., W. ROBERTS, B., YAMAGATA, S. & KIJIMA, N. 2015. PERSONALITY TRAITS SHOW DIFFERENTIAL RELATIONS WITH ANXIETY AND DEPRESSION IN A NONCLINICAL SAMPLE. *PSYCHOLOGIA*, 58, 15-26.
- TAKAI, N., YAMAGUCHI, M., ARAGAKI, T., ETO, K., UCHIHASHI, K. & NISHIKAWA, Y. 2004. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol*, 49, 963-8.
- TAM, S. W., WORCEL, M. & WYLLIE, M. 2001. Yohimbine: a clinical review. *Pharmacol Ther*, 91, 215-43.
- TEICHER, M. H. & SAMSON, J. A. 2013. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170, 1114-33.
- TEICHER, M. H., SAMSON, J. A., ANDERSON, C. M. & OHASHI, K. 2016. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 652-666.
- THOM, J., BRETSCHEIDER, J., KRAUS, N., HANDERER, J. & JACOBI, F. 2019. [Healthcare epidemiology of mental disorders : Why is the prevalence not declining despite growing provision of care?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 128-139.
- TOMARKEN, A. J., DAVIDSON, R. J., WHEELER, R. E. & DOSS, R. C. 1992. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J Pers Soc Psychol*, 62, 676-87.
- TREW, J. L. 2011. Exploring the roles of approach and avoidance in depression: an integrative model. *Clin Psychol Rev*, 31, 1156-68.
- TSIGOS, C., KYROU, I., KASSI, E. & CHROUSOS, G. P. 2000. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DE HERDER, W. W., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., HOFLAND, J., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PURNELL, J., SINGER, F., STRATAKIS, C. A., TRENCE, D. L. & WILSON, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2021, MDText.com, Inc.
- VALENTINO, R. J. & VAN BOCKSTAELE, E. 2008. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *European journal of pharmacology*, 583, 194-203.
- VRIJSEN, J. N., FISCHER, V. S., MÜLLER, B. W., SCHERBAUM, N., BECKER, E. S., RINCK, M. & TENDOLKAR, I. 2018. Cognitive bias modification as an add-on treatment in clinical depression: Results from a placebo-controlled, single-blinded randomized control trial. *Journal of Affective Disorders*, 238, 342-350.
- VRIJSEN, J. N., VAN AMEN, C. T., KOEKKOEK, B., VAN OOSTROM, I., SCHENE, A. H. & TENDOLKAR, I. 2017. Childhood trauma and negative memory bias as shared risk factors for psychopathology and comorbidity in a naturalistic psychiatric patient sample. *Brain and behavior*, 7, e00693-e00693.
- WAGNER, J. P., SEIDLER, F. J., LAPPI, S. E., MCCOOK, E. C. & SLOTKIN, T. A. 1995. Role of presynaptic input in the ontogeny of adrenergic cell signaling in rat brain: beta receptors, adenylate cyclase and c-fos protooncogene expression. *J Pharmacol Exp Ther*, 273, 415-26.
- WANG, B., WANG, Y., WU, Q., HUANG, H.-P. & LI, S. 2017. Effects of α 2A Adrenoceptors on Norepinephrine Secretion from the Locus Coeruleus during Chronic Stress-Induced Depression. *Frontiers in neuroscience*, 11, 243-243.

- WANKE, N., MÜLLER, J. C., WIEDEMANN, K. & SCHWABE, L. 2020. (Lack of) Effects of noradrenergic stimulation on human working memory performance. *Psychopharmacology (Berl)*, 237, 3033-3046.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION, DILLING, H., MOMBOUR, W. & SCHMIDT, M. H. 1991. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*, Bern, Huber.
- WHO 2017. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*, Geneva, World Health Organization.
- WIDOM, C. S., DUMONT, K. & CZAJA, S. J. 2007. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 49-56.
- WIEHN, J., HORNBERG, C. & FISCHER, F. 2018. How adverse childhood experiences relate to single and multiple health risk behaviours in German public university students: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health*, 18, 1005.
- WINGENFELD, K., DRIESSEN, M., MENSEBACH, C., RULLKOETTER, N., SCHAFFRATH, C., SPITZER, C., SCHLOSSER, N., BEBLO, T. & HEIM, C. 2011. Die deutsche Version des „Early Trauma Inventory“ (ETI). *Diagnostica*, 57, 27-38.
- 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, 191-201.
- WINGENFELD, K., SPITZER, C., MENSEBACH, C., GRABE, H. J., HILL, A., GAST, U., SCHLOSSER, N., HOPP, H., BEBLO, T. & DRIESSEN, M. 2010. [The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ):Preliminary Psychometric Properties.]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 60, e13.
- WINZER-SERHAN, U. H. & LESLIE, F. M. 1997. Alpha2B adrenoceptor mRNA expression during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res*, 100, 90-100.
- WINZER-SERHAN, U. H. & LESLIE, F. M. 1999. Expression of alpha2A adrenoceptors during rat neocortical development. *J Neurobiol*, 38, 259-69.
- WITTCHEN, H. U., ZAUDIG, M. & FYDRICH, T. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. SKID-I*, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe.
- WOZNIAK, M., SCHRAMM, N. L. & LIMBIRD, L. 2000. The Noradrenergic Receptor Subtypes. In: BLOOM, F. & KUPFER, D. (eds.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press.
- YAZICI, K. M., KAPUCU, Ö., ERBAS, B., VAROGLU, E., GÜLEC, C. & BEKDIK, C. F. 1992. Assessment of changes in regional cerebral blood flow in patients with major depression using the 99mTc-HMPAO single photon emission tomography method. *European Journal of Nuclear Medicine*, 19, 1038-1043.
- ZHANG, H.-T., WHISLER, L. R., HUANG, Y., XIANG, Y. & O'DONNELL, J. M. 2009. Postsynaptic α -2 Adrenergic Receptors are Critical for the Antidepressant-Like Effects of Desipramine on Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1067-1077.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Janna Mathilde Smit, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Der Einfluss noradrenerger Stimulation auf das Annäherungs- und Vermeidungsverhalten von Patienten mit Major Depression und früher Traumatisierung“* 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 Erstbetreuer 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 un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156. 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Otte danke ich für die konstruktive Betreuung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Linn K. Kühl für ihre engagierte, motivierende und hilfreiche wissenschaftliche Betreuung meines Dissertationsvorhabens. Ich hatte in ihr stets eine zuverlässige, hilfsbereite und konstruktive Ansprechpartnerin.

Auch Herrn Dr. rer. nat. Christian E. Deuter danke ich für seine zuverlässige Unterstützung.

Mein Dank gilt ebenfalls der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, unserer Arbeitsgruppe und der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) für die Förderung des Studienprojektes, in dessen Rahmen diese Arbeit entstanden ist.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meiner Kommilitonin, Mitdotorandin und Freundin Jasmin Williams, die mich nicht nur in der Mitarbeit an diesem Studienvorhaben bestärkt, sondern auf dem gesamten Weg meiner Promotion begleitet hat. Die Zusammenarbeit mit dir hat mir sehr viel Freude bereitet.

Zuletzt möchte ich all den Menschen danken, die mich in den zurückliegenden Monaten begleitet und unterstützt haben – allen voran meiner Mutter, deren Vertrauen, Verständnis und Unterstützung die Entstehung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben, sowie meiner Schwester, für ihr wachsames Auge, ihren kühlen Kopf und ihre erdenden Worte.