

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

DISSERTATION

Effekte einer Mineralocorticoid-Rezeptor- und NMDA-Rezeptor-  
Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven  
Patient\*innen und gesunden Proband\*innen

Effects of Mineralocorticoid receptor stimulation and NMDA receptor  
stimulation on attentional bias in depressed patients and healthy  
individuals

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Paula Salchow

aus Winsen (Luhe)

Datum der Promotion: 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract (Englisch)</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1. Major Depression</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Diagnosekriterien nach DSM-5 .....	11
1.1.2 Prävalenz und Inzidenz .....	12
<b>1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</b> .....	<b>14</b>
1.2.1 Aufbau, Funktion und Regulation .....	14
1.2.2 Glucocorticoid-bindende Rezeptoren.....	16
1.2.3 Fludrocortison .....	19
1.2.4 HPA-Achse, MR und Depression .....	20
<b>1.3 Das Glutamatsystem</b> .....	<b>22</b>
1.3.1 Aufbau und Funktion .....	22
1.3.2 Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor .....	23
1.3.3 D-Cycloserin .....	24
1.3.4 Glutamatsystem und Depression.....	24
1.3.5 MR und Glutamatsystem.....	25
<b>1.4. Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsverzerrung</b> .....	<b>27</b>
1.4.1 Definition Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsverzerrung.....	27
1.4.2 Messung einer Aufmerksamkeitsverzerrung.....	28
1.4.3 Aufmerksamkeitsverzerrung und Depression .....	29
1.4.4 MR und Aufmerksamkeitsverzerrung .....	31
1.4.5 NMDA-R und Aufmerksamkeitsverzerrung.....	32
<b>1.5 Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>33</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>34</b>
<b>2.1 Studienpopulation</b> .....	<b>34</b>
<b>2.2 Studiendesign</b> .....	<b>37</b>

<b>2.3 Studienmedikamente</b> .....	<b>38</b>
<b>2.3. Studienablauf</b> .....	<b>40</b>
<b>2.4. Datenerhebung</b> .....	<b>42</b>
2.4.1 Erfassung der soziodemografischen Daten .....	42
2.4.2. Psychometrische Verfahren.....	42
2.4.3. Blutprobenverarbeitung.....	44
2.4.4. Physiologische Stressreaktion .....	44
2.4.5 Aufmerksamkeitsverzerrung .....	45
<b>2.5. Statistische Analyse</b> .....	<b>47</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>48</b>
<b>3.1 Studienpopulation</b> .....	<b>48</b>
<b>3.2 Physiologische Stressreaktion</b> .....	<b>49</b>
3.2.1 Systolischer Blutdruck .....	49
3.2.2 Diastolischer Blutdruck.....	51
3.2.3 Herzfrequenz .....	52
3.3.4 Cortisol .....	54
<b>3.3 Aufmerksamkeitsverzerrung</b> .....	<b>56</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>58</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse</b> .....	<b>58</b>
<b>4.3 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in die Literatur</b> .....	<b>59</b>
<b>4.4. Diskussion der Stärken und Limitationen</b> .....	<b>66</b>
<b>4.5 Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>68</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>90</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen</b> .....	<b>91</b>
<b>Tabellarischer Lebenslauf</b> .....	<b>93</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>94</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>95</b>

## Vorwort

Teile dieser Arbeit wurden in

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

und

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W. R., Salchow, P., Deuter, C. E., Piber, D., & Otte, C. (2021). Selective attention to emotional stimuli and emotion recognition in patients with major depression: The role of mineralocorticoid and glutamatergic NMDA receptors. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/02698811211009797>

veröffentlicht.

## Abkürzungsverzeichnis

11 $\beta$ -HSD2 – 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-2

ACC – Anteriorer cingulärer Cortex

ACTH – Adrenocorticotropes Hormon

AMPA-R – Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor

ANOVA – Analysis of variance

AVP – Arginin-Vasopressin

BDI-II – Beck Depressions Inventar II

BPD – Borderline-Persönlichkeitsstörung (engl.: borderline personality disorder)

bpm – Schläge pro Minute (engl.: beats per minute)

CRH – Corticotropin-Releasing-Hormon

CRHR1 – Corticotropin-Releasing-Hormon-Rezeptor 1

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft

DNA – Desoxyribonukleinsäure (engl.: desoxyribonucleic acid)

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage

EKG – Elektrokardiographie

EPSP – erregendes posynaptisches Potenzial

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomografie

GC – Glucocorticoide

GR – Glucocorticoid-Rezeptor

HAM-D – Hamilton-Depressionsskala

HPA-Achse – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl.: hypothalamus-pituitary-adrenal axis)

HSP – Hitzeschockprotein (engl.: heat shock protein)

HTR-FRET – homogenous time-resolved fluorescence resonance energy transfer

LTP – Langzeitpotenzierung (engl.: long term potentiation)

MDD – Major Depression (engl.: major depressive disorder)

MR – Mineralocorticoid-Rezeptor

NF- $\kappa$ B – Nukleärer Faktor  $\kappa$ B (engl.: nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells)

NMDA-R – N-Methyl-Aspartat-Rezeptor

NTS – Nucleus tractus solitarii

PFC – präfrontaler Cortex

PVN – Nucleus paraventricularis

SCN – Nucleus suprachiasmaticus

TRD – Treatment-resistant depression

VAMS – Visuelle Analogskala für Stimmung (engl.: visual analogue mood scale)

WHO – Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)

YLD – mit Beeinträchtigung gelebte Lebensjahre (engl.: years lived with disability)

ZNS – zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der HPA-Achse.....	16
Abbildung 2: Übersicht über den Ablauf der Testung.....	41
Abbildung 3: schematische Darstellung des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma.....	46
Abbildung 4: Berechnung des Attentional Bias Index (ABI) .....	47
Abbildung 5: systolischer Blutdruck nach Gruppe.....	50
Abbildung 6: systolischer Blutdruck nach Behandlungsbedingung.....	50
Abbildung 7: diastolischer Blutdruck nach Gruppe.....	51
Abbildung 8: diastolischer Blutdruck nach Behandlungsbedingung.....	52
Abbildung 9: Herzfrequenz nach Gruppe.....	53
Abbildung 10: Herzfrequenz nach Behandlungsbedingung.....	53
Abbildung 11: Herzfrequenz nach Gruppe innerhalb der Fludrocortison-Bedingung.....	54
Abbildung 12: Cortisol im Speichel nach Gruppen.....	55
Abbildung 13: Cortisol im Speichel nach Behandlungsbedingung innerhalb der Kontrollgruppe.....	55
Abbildung 14: Cortisol im Speichel nach Behandlungsbedingung innerhalb der Patient*innengruppe.....	56
Abbildung 15: ABI nach Emotion und Gruppen.....	57
Abbildung 16: ABI nach Emotion und Fludrocortison ja/nein.....	57
Abbildung 17: ABI nach Emotion und DCS ja/nein.....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Major Depression nach DSM-5; American Psychiatric Association (2015) .....	11
Tabelle 2: Einschlusskriterien .....	36
Tabelle 3: Ausschlusskriterien .....	36
Tabelle 4: Übersicht der Untersuchungsgruppen .....	37
Tabelle 5: Übersicht Studienmedikamente .....	38
Tabelle 6: Abbruchkriterien .....	42
Tabelle 7: Basischarakteristika nach Gruppen.....	48

## Abstrakt (Deutsch)

### **Einleitung:**

Der Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) wird in hoher Zahl im präfrontalen Cortex und in limbischen Hirnarealen exprimiert, welche wiederum für die Steuerung der Aufmerksamkeit eine große Rolle spielen. Depressive Erkrankungen gehen mit Veränderungen der MR-Expression und -Funktion einerseits und kognitiven Beeinträchtigungen andererseits einher, welche durch eine MR-Stimulation verbessert werden können. Eine MR-Stimulation steigert zudem die Ausschüttung von Glutamat, welches unter anderem an den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) bindet.

Die vorliegende Studie untersucht daher den Einfluss einer MR-Stimulation, einer NMDA-R-Stimulation sowie einer kombinierten MR- und NMDA-R-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen.

### **Methodik:**

116 unmedizierte depressive Patient\*innen und 116 gesunde alters- (M = 34 Jahre), geschlechts- (78% Frauen) und bildungsparallelisierte Proband\*innen erhielten in dieser monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie einmalig entweder 0,4 mg Fludrocortison, 250 mg D-Cycloserin, 0,4 mg Fludrocortison und 250 mg D-Cycloserin oder ein Placebo. Vier, respektive drei Stunden nach der Einnahme wurde ein Emotionales Dot-Probe-Computerparadigma durchgeführt. Während des Testzeitraums wurden 8 Speichelproben zur Bestimmung der Cortisolsekretion genommen.

### **Ergebnisse:**

Es fanden sich keine Unterschiede in der Performance im Emotionalen Dot-Probe-Computerparadigma zwischen depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen. Weder eine isolierte MR-, noch eine isolierte NMDA-R-Stimulation, noch eine kombinierte MR- und NMDA-R-Stimulation hatte einen Einfluss auf die Aufmerksamkeitsverzerrung.

### **Schlussfolgerung:**

In unserer Kohorte junger, unmedizierter depressiver Patient\*innen zeigte sich keine depressions-spezifische Aufmerksamkeitsverzerrung. Zudem hatten weder MR- noch NMDA-R-Stimulation einen positiven Effekt auf die frühe Aufmerksamkeitsverarbeitung.



## Abstract (Englisch)

### **Introduction:**

Mineralocorticoid receptor (MR) expression is high in the prefrontal cortex and limbic regions. These brain areas are closely linked to attentional processing.

Major depressive disorder (MDD) frequently involves impairment of cognitive functions, including attentional processing that have been shown to improve after MR stimulation.

Furthermore, MR stimulation results in glutamate release which then binds to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDA-R).

In the present study, we examine the effects of MR-stimulation and combined MR with NMDA-R stimulation on selective attention to emotional stimuli in depressed patients and healthy controls.

### **Methods:**

In this mono-centric, randomized, double-blind trial, 116 unmedicated depressed patients and 116 age- (M = 34 years), sex- (78% women) and education-matched healthy controls were randomized to either a single dose of 0,4 mg fludrocortisone, 250 mg D-cycloserine, 0,4 mg fludrocortisone and 250 mg D-cycloserine or a placebo. Participants completed the emotional dot-probe paradigm to test for attentional bias to emotional stimuli four hours (fludrocortisone) and three hours (D-cycloserine) respectively after administration. Cortisol levels were measured in salivary samples for 7 hours after intervention.

### **Results:**

There was no difference in task performance between depressed patients and healthy individuals. Neither MR- nor NMDA-R-stimulation nor a combined MR- and NMDA-stimulation had an effect on selective attention to emotional stimuli across groups.

### **Conclusions:**

Our cohort of young, unmedicated depressed patients did not show a depression-related attentional bias. Furthermore, neither MR- nor NMDA-stimulation had beneficial effects on early attentional processing across groups.

# 1. Einleitung

Die Depression ist eine der häufigsten psychischen Störungen, Schätzungen zufolge sind mehr als 300 Millionen Menschen weltweit an einer Depression erkrankt. Dies entspricht etwa 4,4 % der Weltbevölkerung (World Health Organization (Who), 2017).

Depressive Erkrankungen gehen häufig mit psychischen, physischen und sozialen Funktionseinschränkungen einher, was zu Beeinträchtigung der Lebensführung und insbesondere der Lebensqualität führt (Otte et al., 2016; Penninx et al., 2013).

Zusätzlich zu den depressionsspezifischen Symptomen wie gedrückter Stimmung, Antriebsarmut und Interessenverlust gehen Depressionen oft mit kognitiven Veränderungen einher, die die Betroffenen weiter in ihrer Lebensführung beeinträchtigen können. Diese können von Einschränkungen der Exekutivfunktionen und des Gedächtnisses bis hin zu Störungen der sozialen Kognition und somit auch der Aufmerksamkeit reichen (Lee et al., 2012; Rock et al., 2014; Weightman et al., 2014).

Zentrale Hirnareale für die soziale Kognition sind der Hippocampus als Teil des limbischen Systems und der präfrontale Cortex (PFC). In diesen Arealen wird der Mineralocorticoidrezeptor (MR) in besonders hoher Dichte exprimiert. Der MR ist ein Steroidrezeptor mit einer hohen Affinität zu Cortisol (De Kloet et al., 1998).

Chronisch erhöhte Cortisolspiegel sind ein häufiges neuroendokrines Korrelat depressiver Erkrankungen und mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert (Keller et al., 2017; Rock et al., 2014).

Neueren Erkenntnissen zufolge scheint außerdem das Glutamatsystem eine Rolle bei depressiven Erkrankungen zu spielen (Sanacora et al., 2012). Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) als wichtiger glutamaterger Rezeptor wird ebenfalls in hoher Dichte im PFC exprimiert und depressive Patient\*innen weisen Veränderungen des Glutamatsystems auf (Henter et al., 2018). Zudem kann eine Stimulation des MR zu einer gesteigerten Ausschüttung von Glutamat führen (Popoli et al., 2011).

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um den Einfluss einer MR-Stimulation mittels Fludrocortison und einer NMDA-R-Stimulation mittels D-Cycloserin sowie einer kombinierten Stimulation beider Rezeptoren auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen zu untersuchen und somit ein tieferes Verständnis der Rolle sowohl des MR als auch des NMDA-R sowie einer eventuellen Synergie der beiden Rezeptoren in Bezug auf spezifische kognitive Funktionen bei Depression zu erlangen.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst das Krankheitsbild der Depression sowie ihre Inzidenz und Prävalenz, der Aufbau, die Funktion und Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und ihre Rezeptoren sowie das Glutamatsystem beschrieben und verschiedene Konzepte von Aufmerksamkeit und der Entstehung von Aufmerksamkeitsverzerrungen vorgestellt.

## 1.1. Major Depression

### 1.1.1 Diagnosekriterien nach DSM-5

Die Major Depression (MDD) ist eine affektive Störung, die durch die Beeinträchtigung der Stimmung, der Interessenlage und des Antriebs charakterisiert wird (Otte et al., 2016).

Voraussetzung für die Diagnose einer MDD ist gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-5; American Psychiatric Association, 2015) das Zutreffen der folgenden Kriterien A bis E während eines Zeitraums von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Wochen.

Die Symptome müssen jeweils an fast allen Tagen des Zeitraums für die meiste Zeit des Tages bestehen und entweder von der betroffenen Person berichtet oder von anderen beobachtet werden. Mindestens eines der Symptome muss 1) depressive Verstimmung oder 2) Freudlosigkeit oder Interessenverlust sein.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Major Depression nach DSM-5; American Psychiatric Association (2015)

<b>A</b>	<p>Mindestens eines der Symptome muss</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) depressive Verstimmung oder</li> <li>2) Freudlosigkeit oder Interessenverlust sein.</li> </ol> <p>Insgesamt müssen mindestens 5 der Symptome zutreffen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. depressive Verstimmung</li> <li>2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten</li> <li>3. Deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme (z.B. Veränderung des Körpergewichts um mehr als 5% innerhalb eines Monats) oder verminderter oder gesteigerter Appetit</li> <li>4. Schlaflosigkeit oder gesteigertes Schlafbedürfnis</li> <li>5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung</li> <li>6. Müdigkeit oder Energieverlust</li> <li>7. Gefühle der Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle</li> <li>8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit</li> </ol>
----------	---

	9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids
<b>B</b>	Die in A genannten Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
<b>C</b>	Die Symptome sind nicht Folge der physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.
<b>D</b>	Die Symptome sind nicht Folge einer Störung des Schizophrenie-Spektrums oder einer anderen psychotischen Störung.
<b>E</b>	Der Betroffene hatte noch nie eine manische oder hypomane Episode.
<b>Spezifikationen</b>	mit gemischten Merkmalen mit atypischen Merkmalen mit ängstlichen Merkmalen mit melancholischen Merkmalen mit stimmungskongruenten psychotischen Merkmalen mit stimmungsinkongruenten psychotischen Merkmalen mit peripartalem Beginn mit saisonalem Muster mit Katatonie

Der Schweregrad der Major Depression kann anhand des psychosozialen Funktionsniveaus des Patienten festgestellt werden. Falls alle Kriterien der Major Depression erfüllt sind, kann von einer akuten Schwere der Symptome ausgegangen werden. Ist der Patient arbeitsfähig und in der Lage seinen Haushalt mehr oder weniger angemessen zu organisieren, kann der Schweregrad „leicht“ gewählt werden. Sollte der Patient hingegen nicht arbeitsfähig sein, aber nicht die Kriterien einer schweren depressiven Episode erfüllen, so ist der Schweregrad „mittelgradig“ zu wählen (DSM-5; American Psychiatric Association, 2015).

Zudem existieren Spezifikationen, anhand derer die Major Depression in ihrer jeweiligen Symptomatik weiter eingegrenzt werden kann (vgl. Tabelle 1).

### 1.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Die Major Depression ist laut WHO-Schätzungen weltweit eine der Hauptursachen für die durch chronische Erkrankungen verursachte Krankheitslast und betrifft jährlich bis zu 6 % der Erwachsenen weltweit (Bromet et al., 2011; Gbd 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018).

In Deutschland liegt die 12-Monats-Prävalenz einer Depression laut der *Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS1)* aus den Jahren 2008 bis 2011 bei 8,2 %, was etwa 5,3 Millionen Betroffenen entspricht (Jacobi et al., 2014). Die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression liegt Schätzungen zufolge bei 11,6 %, dies bedeutet, dass mindestens einer von zehn Deutschen statistisch gesehen im Laufe seines Lebens eine die Diagnose einer Depression erhalten wird, die Dunkelziffer der nicht-diagnostizierten Erkrankten liegt vermutlich höher (Jacobi et al., 2014).

Frauen erkranken in Deutschland etwa doppelt häufig so oft wie Männer an einer Depression (Jacobi et al., 2014). Dies zeigt sich auch in zahlreichen nationalen wie internationalen Längs- und Querschnittstudien: Frauen erkranken bis zu zweimal häufiger an einer Depression (Faravelli et al., 2013), haben zudem häufig länger andauernde Episoden und erleiden häufiger ein Rezidiv (Jacobi et al., 2014; Parker & Brotchie, 2010; Salk et al., 2017).

Das mediane Alter bei Ersterkrankung liegt bei beiden Geschlechtern bei 25 Jahren, allerdings ist auch eine Ersterkrankung im höheren Lebensalter nicht ungewöhnlich (Bromet et al., 2011).

Bei bis zu 30 % der Betroffenen bleibt zudem trotz Behandlung eine ausreichende Besserung aus, sie leiden unter einer behandlungsresistenten Depression (engl.: treatment-resistant depression (TRD)) (Berlim & Turecki, 2007; Souery et al., 2007).

Depressive Erkrankungen führen zu hohen direkten und indirekten Kosten (Ferrari et al., 2013), in Deutschland entfielen im Jahr 2015 etwa 8,7 Milliarden Euro Krankheitskosten auf depressive Erkrankungen, im Vergleich dazu lagen die Krankheitskosten für Diabetes mellitus bei knapp 7,4 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt, 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Major Depression eine schwerwiegende Erkrankung ist, die für die Betroffenen mit fundamentalen Einschränkungen in allen Lebensbereichen einhergehen kann. Zudem entstehen durch sie hohe direkte Kosten, beispielsweise in Form von stationären Krankenhausaufenthalten oder Psychotherapie. Häufig sind zudem indirekte Kosten durch Verdienstauffälle und Berufsunfähigkeit Folge einer Depression.

Folglich haben die, durch depressive Erkrankungen verursachte Krankheitslast, sowie der erhebliche Leidensdruck der Betroffenen gravierende soziale und volkswirtschaftliche Implikationen. Dies erklärt die Notwendigkeit weiterer Forschung zum besseren Verständnis der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen und letztlich zur Verbesserung der aktuellen Therapiemöglichkeiten.

## 1.2 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, englisch: hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis), hier abgekürzt als HPA-Achse ist ein hierarchisch strukturierter, neuroendokriner Regelkreislauf, der drei endokrine Drüsen beinhaltet: den Hypothalamus, die Hypophyse und die Nebennierenrinde.

Sie hat im Wesentlichen zwei wichtige Funktionen: Einerseits die pulsatile Bereitstellung von Glucocorticoiden, die einer circadianen Rhythmik folgt und andererseits die Bereitstellung von Glucocorticoiden im Rahmen der Stressantwort.

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

Hans Selye, einer der bekanntesten Forscher im Bereich der Stressforschung definierte Stress als „unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung“ (Selye, 1976), diese Anforderung kann beispielsweise physischer als auch psychischer Natur sein.

Stress kann zudem als eine Gefährdung der Homöostase definiert werden (McEwen, 1998; Romero et al., 2009). Der Begriff der Homöostase bezeichnet einen physiologischen Gleichgewichtszustand eines oder mehrerer Parameter wie beispielsweise Blutdruck, Puls oder auch Hormone, der durch eine Vielzahl von Regelkreisen aufrechterhalten wird (Romero et al., 2009).

Neben diesen Definitionen existieren eine Vielzahl weiterer Definitionen von Stress, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.

Im Folgenden soll ein Überblick über die, umgangssprachlich häufig als „Stressachse“ bezeichnete, HPA-Achse und ihre Rezeptoren gegeben werden sowie Zusammenhänge zwischen Veränderungen der HPA-Achse und dem Krankheitsbild der Depression aufgezeigt werden.

### 1.2.1 Aufbau, Funktion und Regulation

Die oberste Instanz der HPA-Achse sind Neurone des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des ventralen Hypothalamus, welche die „biologische Uhr“ bilden (Bao & Swaab, 2010). Nach Aktivierung sezernieren parvozelluläre Neurone des hypothalamischen Nucleus paraventricularis (PVN) die Neuropeptide Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP) in das Pfortadersystem der Hypophyse (Chrousos, 1995; Chrousos et al., 1985).

In der Hypophyse binden CRH und AVP an den Corticotropin-Releasing-Hormon-Rezeptor 1 (CRHR1) und stimulieren unter anderem die Synthese und Sekretion des Adenocorticotropen Hormons (ACTH) in den corticotrophen Zellen der Adenohypophyse (Smith et al., 1989).

Das Zielorgan der HPA-Achse, die Nebenniere, besteht aus dem Nebennierenmark (Medulla) und der -rinde (Cortex). Der Cortex lässt sich von außen nach innen weiter in drei anatomische und funktionale Zonen unterteilen, die Zona Glomerulosa, die Zona Fasciculata und die Zona Reticularis. Die Zellen der Zona Glomerulosa produzieren hauptsächlich Mineralocorticoide, während die Zellen der Zona Fasciculata hauptsächlich Glucocorticoide und die der Zona Reticularis Sexualhormone, vor allem Androgene bereitstellen (Silbernagl, 2012).

ACTH bindet in der Zona Fasciculata der Nebennierenrinde an den G-Protein-gekoppelten ACTH-Rezeptor und stimuliert dort die Synthese und Sekretion von Glucocorticoiden wie Cortisol.

Die pulsatile Ausschüttung von Cortisol folgt einerseits einer circadianen Rhythmik, mit Höchstwerten in den Morgenstunden und Tiefstwerten in den späten Abendstunden (Otte et al., 2003). Nach der Sekretion liegen über 90 % des lipophilen Steroidhormons Cortisol an Transportproteine gebunden vor, hauptsächlich an Corticosteroid-bindendes-Globulin (CBG), aber auch an Albumin. Nur das freie Cortisol ist in der Lage, an seine Rezeptoren zu binden (De Kloet et al., 2005).

Cortisol bindet an und stimuliert sowohl Mineralocorticoid (MR)- als auch Glucocorticoid (GR)-Rezeptoren und übt so eine Vielzahl zentraler und peripherer Effekte aus. Dazu gehören unter anderem die schnelle Energiebereitstellung durch die Förderung der hepatischen Gluconeogenese und die Hemmung der Lipolyse (Frodl & O'keane, 2013).

Der wichtigste hormonelle Feedbackmechanismus der HPA-Achse ist das Glucocorticoid-gesteuerte negative Feedback. Glucocorticoid-gesteuerte Feedbackmechanismen setzen auf unterschiedlichen Ebenen der HPA-Achse an und modulieren so sowohl basale Aktivität als auch die Stressantwort (De Kloet et al., 1998; Jacobson & Sapolsky, 1991).

Zur Beendigung einer Stressantwort bindet Cortisol an hippocampale, hypophysäre und adrenerge MR und GR. Über neuronale Projektionen in den Hypothalamus wird die Sekretion von CRH und AVP und somit letztlich auch die Cortisolsekretion gehemmt (De Kloet, 2013). Außerdem hemmt Cortisol über direkte Inhibition die Ausschüttung von ACTH aus den corticotrophen Zellen der Hypophyse (Pariante & Lightman, 2008).

Diese Mechanismen sind wichtig für eine adäquate Beendigung der Stressantwort und die Wiederherstellung der Homöostase.

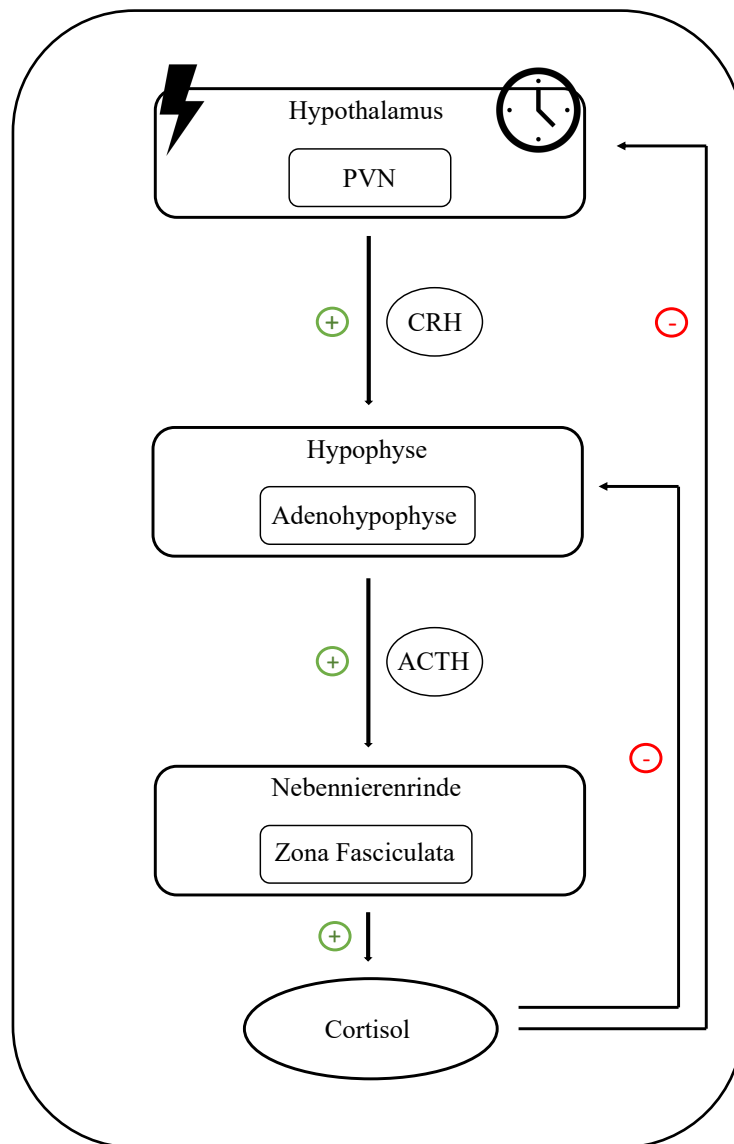


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der HPA-Achse nach Pariante & Lightman (2008); Silbernagl (2012)

### 1.2.2 Glucocorticoid-bindende Rezeptoren

Freie Glucocorticoide als zentrale Liganden der Stressreaktion binden abhängig von ihrer Konzentration wie im Vorherigen dargestellt, an zwei Typen von Steroidrezeptoren: den MR und den GR. Im Folgenden sollen die beiden Rezeptoren vorgestellt werden.



### *1.2.2.1 Der Mineralocorticoid-Rezeptor*

Der MR, auch als Typ-II-Rezeptor bezeichnet, wird in vielen Geweben wie der Niere, dem Kolon, dem Herzen, dem braunen Fettgewebe und den Schweißdrüsen sowie im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert (Gomez-Sanchez & Gomez-Sanchez, 2014).

Der MR des ZNS befindet sich hauptsächlich im limbischen System, vor allem im Hippocampus aber auch in präfrontalen Cortex (PFC) (De Kloet et al., 1998).

Der MR hat eine gleichwertig hohe Affinität gegenüber Aldosteron, Cortisol und Progesteron und wird häufig mit dem GR co-exprimiert (Funder, 1997).

Im Vergleich zum GR liegt die Affinität des MR zu Glucocorticoiden etwa zehnfach höher, folglich ist der MR bereits bei niedrigen Glucocorticoid-Spiegel fast vollständig gesättigt (Karamouzis et al., 2013)

Der MR wirkt als Transkriptionsfaktor, der bei Ligandenbindung als Rezeptor-Liganden-Komplex in den Zellkern transloziert, dort an die DNA bindet und letztlich eine Gentranskription bewirkt (De Kloet et al., 2018).

Es ist zwischen zwei Subtypen des MR zu unterscheiden: dem membranständigen MR und dem zytosolischen MR. Der membranständige MR hat im Vergleich zum zytosolischen MR eine etwa zehnfach geringere Affinität für Cortisol und wird somit erst bei höheren Cortisolspiegeln, wie beispielsweise bei akuter Stressexposition oder pharmakologischer Stimulation, aktiviert (Joels et al., 2008).

Der zytosolische MR vermittelt langsame, genomische Effekte und spielt eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung einer basalen HPA-Achsen-Aktivität, indem er über negatives Feedback die Homöostase aufrecht erhält (Berardelli et al., 2013).

Er ist jedoch nicht in der Lage, die Adaptation an akute Herausforderungen und die Initiierung der fight-or-flight-Reaktion zu ermöglichen (Groeneweg et al., 2011). In der frühen Phase der Stressreaktion spielt somit vor allen Dingen der membranständige MR eine wichtige Rolle (Hermans et al., 2014; Vogel et al., 2016).

Stress-assoziierte Erkrankungen wie die Depression können zu Veränderungen der Expression und Funktion des MR führen und sich auf kognitive Prozesse auswirken. In Kapitel 1.2.4 und 1.4.3 wird auf die Zusammenhänge zwischen dem MR und Depressionen einerseits und andererseits auf die Effekte einer MR-Modulation in Bezug auf kognitive Funktionen eingegangen.

### *1.2.2.2 Der Glucocorticoid-Rezeptor*

Der GR, auch als Typ-I-Rezeptor bezeichnet, ist ein intrazellulärer Steroidhormonrezeptor, der vor allen Dingen Glucocorticoide, aber auch Mineralocorticoide bindet. Er wird von fast jeder Zelle des Körpers exprimiert ist auch im ZNS omnipräsent.

Besonders häufig wird er im Hippocampus, im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus und den corticotrophen Zellen der Hypophyse exprimiert (De Kloet et al., 1998; Funder, 1997; Jacobson & Sapolsky, 1991).

Im inaktiven Zustand liegt der GR als Proteinkomplex in Kombination mit sogenannten Hitzeschockproteinen (engl.: heat shock proteins (HSP)) im Zytosol vor.

Nach Bindung eines von Cortisol lösen sich die HSP, der GR wird aktiviert und kann als Transkriptionsfaktor wirken (De Kloet et al., 2005). Da der GR durch seine niedrigere Affinität (siehe Kapitel 1.2.2.1) nur in Phasen hoher Cortisolkonzentrationen Cortisol bindet, ist er hauptsächlich während der circadianen und ultradianen Peaks, sowie in Stresssituationen oder nach medikamentöser Stimulation aktiv (De Kloet et al., 1998; Gomez-Sanchez & Gomez-Sanchez, 2014; Reul & De Kloet, 1985).

Der GR kann mit seiner DNA-bindenden Domäne an sogenannte glucocorticoid-response elements (GRE) der DNA binden, die Gentranskription initiieren und letztlich die Synthese von Proteinen als Grundbaustein zellulärer Funktionen steuern (De Kloet et al., 2005; De Kloet et al., 2018).

Bei der Terminierung der Stressreaktion und in der Erholungsphase können GR-Monomere mit stressinduzierten Transkriptionsfaktoren interagieren, deren transkriptionelle Aktivität senken und letztlich die stressinduzierte Synthese von CRH und AVP hemmen (De Kloet et al., 2005).

Die Aktivierung des GR führt somit zunächst zur Mobilisierung notwendiger Energiressourcen sowie letztlich über negatives Feedback zur Beendigung der Stressantwort und wirkt somit als Dämpfer der Stressantwort (De Kloet et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der GR im Gegensatz zum MR nur einen geringen Beitrag zur Aufrechterhaltung der basalen HPA-Aktivität leistet, aber vor allem bei der Stressantwort, beziehungsweise bei der Adaption an einen Stressor und letztlich der Beendigung der Stressantwort eine wichtige Rolle spielt.

### *1.2.2.3 MR/GR-Balance-Hypothese*

MR und GR wirken synergistisch, indem der MR vor allem in der Initiierung und frühen Phase der Stressreaktion aktiv ist und der GR ihre Terminierung vermittelt (De Kloet, 2013).

Laut der MR/GR-Hypothese ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase im Wesentlichen ein balanciertes MR zu GR-Verhältnis wichtig (De Kloet, 2014; De Kloet et al., 2005; De Kloet et al., 1998; Joels et al., 2008).

Eine wiederholte Stressexposition kann zu einem Ungleichgewicht zugunsten des GR, einer verminderten Expression des MR und letztlich zu einer Dysregulation der HPA-Achse führen. Diese Annahme wird unter anderem durch post-mortem-Untersuchungen, die eine verminderte MR-Expression im Hippocampus, PFC und anteriorem cingulärem Cortex (ACC) depressiver Patienten fanden, unterstützt (Klok, Alt, et al., 2011; Medina et al., 2013; Qi et al., 2013).

Eine Dysregulation der HPA-Achse ist wiederherum mit einer höheren Vulnerabilität für stressassoziierte psychische Erkrankungen wie der Depression assoziiert (Keller et al., 2017; Stetler & Miller, 2011).

Abschließend lässt sich feststellen, dass Cortisol als zentraler Ligand der HPA-Achse an zwei Typen von Steroidrezeptoren bindet: den GR und den MR. Während der GR ubiquitär im ZNS exprimiert wird, ist die Expression des MR auf spezifische Hirnareale wie den PFC und den Hippocampus begrenzt.

Aufgrund der höheren Affinität des MR spielt dieser insbesondere für die Aufrechterhaltung basaler Aktivität und in der frühen Phase der Stressantwort eine Rolle während der GR in erster Linie während des Peaks der Stressantwort aktiv und zudem an ihrer Terminierung beteiligt ist.

Ein balanciertes Verhältnis zwischen MR und GR scheint für die Aufrechterhaltung der Homöostase essenziell zu sein, während eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des GR zu einer Dysregulation der HPA-Achse und letztlich zu einer erhöhten Vulnerabilität für stressassoziierte Erkrankungen führen kann.

### 1.2.3 Fludrocortison

Fludrocortison (ATC-Code: H02AA02) ist ein synthetisches Steroid und ein potenter MR-Agonist (Quinkler et al., 2015).

Fludrocortison wird in erster Linie zur Behandlung eines Aldosteronmangels wie er im Rahmen einer Nebennierenrindeninsuffizienz auftritt, eingesetzt (Quinkler et al., 2015).

Neben seiner hauptsächlich mineralocorticoiden Wirkung besitzt Fludrocortison auch eine geringe glucocorticoiden Wirkung (De Kloet et al., 2016). Im Vergleich zum körpereigenen Cortisol besitzt Fludrocortison eine etwa 125-fache mineralocorticoiden und eine etwa 8-fache

glucocorticoide Wirkung, wobei die Affinität von Fludrocortison für den MR etwa 150-fach über der Affinität für den GR liegt (Joels et al., 2008).

Fludrocortison wird im Plasma schnell hydrolysiert und fast komplett resorbiert, der Nachweis im Plasma gelingt ab 20 Minuten nach Einnahme, die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 90 bis 120 Minuten nach der Einnahme erreicht (Quinkler et al., 2015)

Durch negatives Feedback hat Fludrocortison zudem einen inhibitorischen Effekt auf die Cortisolsekretion (Buckley et al., 2007; Karamouzis et al., 2013; Otte et al., 2003). Dies scheint sowohl bei depressiven Patient\*innen als auch gesunden Kontrollproband\*innen der Fall zu sein (Otte, Wingenfeld, Kuehl, Richter, et al., 2015).

#### 1.2.4 HPA-Achse, MR und Depression

Als zentraler Akteur der Stressreaktion registriert und bestimmt das Gehirn, was als bedrohlich einzustufen ist und dirigiert die Stressreaktion (Mcewen & Gianaros, 2011).

Die Unterscheidung zwischen akutem Stress und chronischem Stress ist von hoher Bedeutung. Chronischer Stress wird häufig als wiederholte Stressexposition über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder eine Konfrontation des Individuums mit verschiedenen Stressoren pro Tag definiert (De Kloet et al., 2005), stellt einen Risikofaktor für die Entstehung depressiver Erkrankungen dar und ist mit Veränderungen der HPA-Achse und ihrer Rezeptoren assoziiert (Checkley, 1996).

Depressiv Erkrankte weisen häufig eine Dysfunktion der HPA-Achse, charakterisiert durch erhöhte Cortisolspiegel (Knorr et al., 2010; Stetler & Miller, 2011) sowie eine Verringerung der Amplitude des circadianen Rhythmus oder einen verfrühten oder verspäteten Tiefpunkt auf (Keller et al., 2017).

Ursächlich hierfür scheint einerseits eine Überaktivität der HPA-Achse und andererseits eine Störung, insbesondere des GR-vermittelten, negativen Feedbackmechanismus zu sein (Juruena et al., 2006; Pariante & Lightman, 2008).

Diese Veränderungen der HPA-Achse sind mit schlechterer kognitiver Performance (Keller et al., 2017) und mit beeinträchtigten kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnis- und Exekutivfunktionen, assoziiert (Rock et al., 2014).

Im Gegensatz zu chronischem Stress kann akuter Stress positive Effekte auf eine Vielzahl kognitiver Prozesse haben (Joëls, M. et al., 2006).

Es wird zudem vorgeschlagen, dass die Beziehung zwischen Cortisol und kognitiven Funktionen eine Kurve in Form eines „umgekehrten U“ (engl.: inverted-U-shape) hat,

moderate Cortisolspiegel wirken sich positiv auf kognitive Funktionen aus, während sowohl zu hohe als auch zu niedrige Cortisolspiegel zu Beeinträchtigungen führen können (Diamond et al., 1992; Schilling et al., 2013).

Akuter Stress führt zu einer vermehrten MR-Expression im Hippocampus (Gesing et al., 2001; Veenema et al., 2003), wohingegen chronischer Stress zu einer verminderten MR-Expression führt und das MR/GR-Verhältnis zugunsten des GR verschiebt (Lopez et al., 1998), siehe Kapitel 1.2.1.3.

In Untersuchungen fanden Klok, Alt, et al. (2011); Medina et al. (2013) eine verminderte MR-Expression im Hippocampus depressiver Patienten. Eine verminderte MR-Expression im Hippocampus scheint wiederherum zu einer gesteigerten HPA-Achsen-Aktivität nach Exposition gegenüber einem Stressor zu führen (De Kloet et al., 2016).

Zudem existiert eine genetische Varianz im MR-Gen, der NR3C2-Haplotyp, der bei Frauen mit mehr Optimismus (Klok, Giltay, et al., 2011) und einem Erinnerungsbias hinsichtlich negativer Emotionen assoziiert ist (Vogel et al., 2014) und somit einen protektiven Faktor für die Entstehung von Depressionen darstellen könnte.

Es wird allerdings auch diskutiert, dass die MR-Funktion trotz der veränderten Expressionsmuster weitestgehend intakt bleibt und eventuell sogar die gestörte Funktion des GR kompensieren kann: Young et al. (2003) konnten zeigen, dass eine MR-Blockade mit Spironolacton in einer Gruppe depressiver Patient\*innen im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollproband\*innen zu einer höheren Ausschüttung von Cortisol führte. Im Gegensatz dazu führte eine ausschließliche GR-Stimulation mit Dexamethason bei depressiven Patient\*innen zu einer verringerten Cortisol-suppression, nach einer kombinierten GR- und MR-Stimulation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen festgestellt werden (Jurueña et al., 2006). Hinkelmann et al. (2016) hingegen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen nach einer MR-Blockade mit Spironolacton, sodass die genaue Funktion des MR bei Depressionen weiterhin unklar bleibt. Einen weiteren Hinweis auf den Zusammenhang zwischen MR und Depressionen liefern Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien, die sich mit dem Einfluss von Antidepressiva auf die Expression des zentralen MR beschäftigen.

In einigen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva die Expression des zentralen MR steigern (Brady et al., 1991; Seckl & Fink, 1992; Yau et al., 1995). Auch bei Menschen kann die Gabe von Antidepressiva die Expression des MR im Hippocampus steigern und sowohl die basale als auch die stress-induzierte HPA-Aktivität (De Kloet et al.,

2005; Murck et al., 2019) verringern, während im Gegensatz dazu eine MR-Blockade zu einer vermehrten Sekretion von AVP und CRH führt.

Die Gabe von Fludrocortison als add-on Medikation verbesserte in einer Studie von Otte et al. (2010) das Ansprechen auf eine medikamentöse antidepressive Therapie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass chronischer Stress, damit einhergehende Veränderungen der HPA-Achse und ihrer Rezeptoren, im Krankheitsbild der Depression eine wichtige Rolle spielen. In Bezug auf den MR scheinen hier in erster Linie veränderte Expressionsmuster in spezifischen Hirnarealen relevant zu sein.

Während insbesondere die Funktion des GR eingeschränkt zu sein scheint, stellt sich die Funktion des MR weitestgehend normal dar und der MR scheint möglicherweise sogar in der Lage zu sein, für den Funktionsverlust des GR zu kompensieren. Somit stellt der MR einen interessanten Forschungsansatz darstellt.

## 1.3 Das Glutamatsystem

### 1.3.1 Aufbau und Funktion

Exzitatorische Synapsen sind Synapsen, die nach Aktivierung zu einer Depolarisation und somit zu einem erregenden postsynaptischen Potenzial (EPSP) führen. Sie machen etwa 80% der Neurone und 85% der Synapsen des Neocortex aus (Douglas & Martin, 2007).

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS. Nach präsynaptischer Freisetzung bindet Glutamat an postsynaptische Glutamat-bindende Rezeptoren (Glu-R).

Es existiert eine Vielzahl von Glu-R, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen: die metabotropen und die ionotropen Glu-R.

Bei den metabotropen Glu-R handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren, bei den ionotropen Glu-R um tetramere Ionenkanäle, die anhand ihrer Affinität für unterschiedliche Glutamat-Agonisten weiter differenziert werden können. Zu den ionotropen Glu-R gehören der Kainat-Rezeptor, der  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptor (AMPA-R) und der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R). Der NMDA-R wird mit dem AMPA-R an der postsynaptischen Membran co-exprimiert (Henter et al., 2018; Traynelis et al., 2010).

Im Folgenden wird nun insbesondere auf den NMDA-R eingegangen und einerseits seine Rolle und Synergie mit dem AMPA-R an der postsynaptischen Membran dargestellt und

andererseits der Zusammenhang zwischen dem NMDA-R und der Depression aufgezeigt. Letztlich wird außerdem der Einfluss des MR auf das Glutamatsystem dargestellt.

### 1.3.2 Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

Der NMDA-R ist ein membranständiger Glu-R und nicht-selektiver Kationenkanal. Er besteht aus zwei Untereinheiten, der NR1 und der NR2-Untereinheit (Furukawa et al., 2005). Die NR2-Untereinheit lässt sich weiterhin in verschiedene NR2-Subtypen unterteilen. Es existieren somit unterschiedliche NMDA-R, die sich aus jeweils der NR1-Untereinheit sowie einer der NR2-Untereinheiten (NR2A, NR2B und NR2C) zusammensetzen (Dravid et al., 2010).

Der NMDA-R besitzt mehrere Bindungsstellen. Dazu gehören zum Einen die jeweiligen Bindungsstellen für seinen Agonisten Glutamat, die an der NR2-Untereinheit lokalisiert sind, seinen Co-Agonisten Glycin, die an der NR1-Untereinheit lokalisiert sind und andererseits weitere Bindungsstellen für kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten (Vyklícky et al., 2014). Im Ruhemembranpotenzial sind die NMDA-R durch Magnesium-Ionen blockiert (Mayer et al., 1984; Nowak, L. et al., 1984).

Beim Eintreffen eines Aktionspotenzials an der Synapse werden zunächst die ionotropen AMPA-R aktiviert, was zu einem schnellen Einstrom von Kationen und somit zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran führt.

Folgen nun mehrere Aktionspotenziale aufeinander, führt dies zu einer weiteren Depolarisation der postsynaptischen Membran infolge derer sich die spannungsabhängige Blockierung der NMDA-R löst, sodass diese sich öffnen und nun ebenfalls zum Kationenstrom beitragen. Die Affinität der NMDA-R zu Glutamat ist höher als die der AMPA-R. Folglich steigt der NMDA-R-gesteuerte Ionenstrom langsamer an und ist länger anhaltend (Di Maio et al., 2016).

Durch den NMDA-R-gesteuerten CalciumEinstrom werden die  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Kinase II und weitere second-messenger Systeme aktiviert, die den Einbau weiterer AMPA-R in der postsynaptischen Membran zur Folge haben. Der vermehrte Einbau von AMPA-R führt dann zu einer schnelleren AMPA-R-gesteuerten Depolarisation der postsynaptischen Membran, zu einer rascheren Öffnung der NMDA-R und somit zu einer verstärkten Transmission an der betreffenden Synapse (Murrough et al., 2017).

Dieser Mechanismus ist ein bedeutender Faktor in der Langzeitpotenzierung (englisch: long term potentiation (LTP)): je stärker und häufiger die synaptische Transmission, desto schneller und langanhaltender reagiert die Synapse. Langfristig führt dies zur Induktion

synaptischer Plastizität, die die Grundlage für eine Vielfalt kognitiver Prozesse darstellt (Hunt & Castillo, 2012).

### 1.3.3 D-Cycloserin

D-Cycloserin (DCS) (ATC-Code: J04AB01) ist ein NMDA-R-Modulator und antibiotisch wirksamer Arzneistoff aus der Gruppe der Oxazolidinone, der in erster Linie zur Behandlung der resistenten Tuberkulose eingesetzt wird aber auch bei der Behandlung von urogenitalen Infektionen Verwendung findet (Schade & Paulus, 2016). Zudem wird zunehmend der Einsatz von DCS bei psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen oder der Depression erprobt (siehe Kapitel 1.3.4).

DCS bindet an die Glycin-Bindungsstelle der NR1-Untereinheit des NMDA-R.

In niedrigen Dosierungen von < 100 mg/Tag wirkt DCS als partieller Agonist des NMDA-R, in Dosierungen von > 100 mg/Tag hingegen als funktioneller NMDA-R-Antagonist (Millan, 2002). Dies ist vermutlich auf eine unterschiedliche Selektivität und Affinität der jeweiligen NR2-Untereinheiten und ihre Interaktion mit den NR1-Untereinheiten zurückzuführen (Schade & Paulus, 2016).

Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei 70 bis 90%, DCS wird hepatisch metabolisiert und renal eliminiert, die höchste Plasmakonzentration wird etwa zwei Stunden nach der Einnahme erreicht (Park et al., 2015).

Zu den Nebenwirkungen von DCS gehören gastrointestinale Symptome, Schwindel, Schlafstörungen, neuropathische Beschwerden und Tinnitus sowie seltener psychiatrische Nebenwirkungen wie die Entwicklung psychotischer Symptome (Nathanson et al., 2004).

### 1.3.4 Glutamatsystem und Depression

Neben der HPA-Achse, die als sogenannte Stressachse lange im Mittelpunkt der Depressionsforschung und genauer gesagt der Fachdisziplin der Psychoneuroendokrinologie stand, ist in den letzten Jahren insbesondere das Glutamatsystem in den Vordergrund gerückt und eine Vielzahl von Studien befasste sich mit der Rolle des Glutamatsystems und seiner Rezeptoren bei Depressionen.

Als Nowak, G. et al. (1995) in einer post-mortem Untersuchung zeigen konnten, dass an Suizid Verstorbene Veränderungen der NMDA-R-Expression im frontalen Cortex aufweisen, stellte sich aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen Suizid und Depressionen die Frage nach der Rolle dieser Veränderungen nicht nur in Bezug auf Suizid, sondern auch in Bezug auf die Depression. Depressive Patient\*innen weisen zudem reduzierte



Glutamatkonzentrationen im PFC sowie im ACC auf (Auer et al., 2000; Hasler et al., 2007; Yildiz-Yesiloglu & Ankerst, 2006) und das Ausmaß der Veränderungen scheint mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert zu sein (Arnone et al., 2015).

Als von Berman et al. (2000) gezeigt werden konnte, dass eine Einzeldosis des NMDA-R-Antagonist Ketamin eine anhaltende antidepressive Wirkung haben kann, kam die Annahme auf, dass eine Überfunktion des NMDA-R bei depressiven Erkrankungen ursächlich ist. Diese Annahme wird durch verschiedene Untersuchungen zur antidepressiven Wirkung weiterer NMDA-R-Antagonisten wie Lanicemin gestützt (Sanacora et al., 2014; Zarate et al., 2013). Neben Ketamin scheinen aber auch weitere NMDA-R-Modulatoren einen vielversprechenden Ansatz darzustellen. Besonderer Fokus liegt hier auf den NMDA-R-Agonisten, die an der Glycin-Bindungsstelle der NR1-Untereinheit des NMDA-R binden. Zu den partiellen NMDA-R-Agonisten gehört auch DCS (siehe Kapitel 1.3.3). Bereits 1959 konnte gezeigt werden, dass DCS in der Anwendung als Tuberkulostatikum zusätzlich antidepressive Effekte ausübt (Crane, 1959).

Diese Annahme lässt sich anhand zweier Studien erhärten, in denen der partielle NMDA-R Agonist DCS als add-on zu bestehender antidepressiver Medikation verabreicht wurde. Die in 1.3.3 beschriebene dosisabhängige Wirkung von DCS, nämlich in niedrigen Dosierungen als partieller NMDA-R-Agonist und in hohen Dosierungen als funktioneller NMDA-R-Antagonist, scheint sich auch hier widerzuspiegeln. Bei einer Dosierung von 250 mg/Tag zeigte sich im Vergleich zu Placebo kein signifikanter antidepressiver Effekt (Heresco-Levy et al., 2006), während eine Dosierung von 1000 mg/Tag die depressive Symptomatik der Patient\*innen signifikant verbessern konnte (Heresco-Levy et al., 2013). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass angesichts der im Vorherigen beschriebenen neurobiologischen Veränderungen, veränderten Expressionsmuster des NMDA-R sowie der antidepressiven Eigenschaften einer Zahl von NMDA-R-Modulatoren wie Ketamin oder DCS, eine Beteiligung des NMDA-R am Krankheitsbild der Depression unumstritten erscheint. Nichtsdestotrotz lassen sich aktuell über genaue pathophysiologische Mechanismen lediglich Vermutungen anbringen. Somit ist die Rolle des Glutamatsystems und seiner Rezeptoren weiterhin Gegenstand intensiver Forschung.

### 1.3.5 MR und Glutamatsystem

In der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass das Glutamatsystem bei der Pathogenese von Depressionen und womöglich auch depressionsassoziierten kognitiven Beeinträchtigungen eine wichtige Rolle zu spielen scheint.

Nachdem in 1.2. die vielfältigen Funktionen und Regulationsmechanismen der HPA-Achse und ihrer Rezeptoren und in 1.3. die Rolle des Glutamatsystems und seiner Rezeptoren dargestellt wurden, stellt sich nun die Frage wie das Zusammenspiel zwischen beiden Rezeptorsystemen ist.

Da bei depressiven Erkrankungen wie in Kapitel 1.2.4 dargestellt die Expression und möglicherweise auch die Funktion des MR verändert ist und auch die Expression und Funktion des NMDA-R Veränderungen aufweist (siehe Kapitel 1.3.4) scheint möglich, dass Synergien oder auch Wechselwirkungen zwischen beiden Rezeptoren bestehen.

Ergebnisse aus Tierstudien weisen darauf hin, dass eine MR-Stimulation zu einer gesteigerten Konzentration von Glutamat, insbesondere im Hippocampus und PFC führt, infolgeder es zu einer gesteigerten zellulären Erregbarkeit und letztlich zu einer Aktivierung von NMDA-R kommt (Joels et al., 2009; Popoli et al., 2011).

Dies scheint auch bei der in Kapitel 1.3.2 beschriebenen LTP von Bedeutung zu sein (Avital et al., 2006; Pavlides et al., 1994) und insbesondere der membranständige MR scheint hier eine Rolle zu spielen (Karst et al., 2005).

Während also eine MR-Stimulation die Ausschüttung von Glutamat und somit auch die glutamaterge Transmission beeinflussen kann, scheint der Einfluss einer NMDA-Rezeptor-Stimulation auf die HPA-Achse geringer zu sein: Nowacki, Wingenfeld, Kaczmarczyk, Chae, Salchow, et al. (2020) fanden sowohl bei depressiven Patient\*innen als auch bei gesunden Kontrollproband\*innen keinen Einfluss einer NMDA-R-Stimulation mit DCS auf die Cortisolsekretion.

Obwohl die Wechselwirkungen und eventuellen Synergien zwischen MR und Glutamatsystem, beziehungsweise NMDA-Rezeptor, weitestgehend unverstanden bleiben, mehren sich insbesondere die Hinweise auf einen Einfluss des MR auf die glutamaterge Transmission. Da beide Rezeptoren und Systeme sowohl eine Rolle bei depressiven Erkrankungen als auch bei kognitiven Funktionen zu spielen scheinen, stellt dies einen interessanten Forschungsansatz in Bezug auf eine potenzielle Behandlung depressionsassoziiierter kognitiver Defizite dar, der in Kapitel 1.5. weiterführend erläutert wird.

## 1.4. Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsverzerrung

### 1.4.1 Definition Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsverzerrung

Aufmerksamkeit ist eine allgemeine Bezeichnung für einen Zustand der Wachheit, welcher einer selektiven Zuordnung von Wahrnehmung, Denken und Handeln zugrunde liegt.

Das DSM-5 definiert Aufmerksamkeit als „*Fähigkeit, sich länger kontinuierlich auf einen bestimmten Reiz oder eine Aufgabe zu konzentrieren.*“ Eine Aufmerksamkeitsstörung wird hingegen allgemein als „*leichte[r] Ablenkbarkeit, [in] Schwierigkeiten, eine Aufgabe zu Ende zu führen oder sich auf die Arbeit zu konzentrieren*“ (American Psychiatric Association, 2015).

Aufmerksamkeit ist keine einheitliche Funktion eines spezifischen Hirnareals oder eine generelle Funktion des gesamten Gehirns, sondern entstammt einem Netzwerk verschiedener anatomischer Areale.

Posner & Petersen (1990) unterscheiden hierbei zwischen drei Netzwerken, die die verschiedenen Phasen der Aufmerksamkeit vermitteln: einem Wachsamkeits-vermittelnden Netzwerk, einem orientierende Netzwerk und einem ausführenden Netzwerk. Jedes dieser Netzwerke hat in der Verarbeitung eintreffender Reize eine spezifische Aufgabe.

Grundbedingung für jede Form von Aufmerksamkeit ist eine unspezifische Erregung, die von eintreffenden sensorischen Reizen ausgelöst wird. Die *Formatio reticularis* des Hirnstamms als Teil des Wachsamkeits-vermittelnden Netzwerks führt daraufhin über unspezifische Bahnen zu einer allgemeine Aktivierung der Großhirnrinde (Posner & Petersen, 1990).

Wahrnehmung und Aufmerksamkeit sind komplexe Vorgänge, bei denen viele unbewusste, automatische Prozesse ablaufen. Zu diesen automatischen Prozessen gehört unter anderem die Selektion von Informationen.

Das orientierende Netzwerk dient dazu, die eintreffenden Informationen zu selektieren und zu priorisieren, relevante Hirnareale für das orientierende Netzwerk sind in erster Linie der PFC, aber auch subcorticale Strukturen wie der anteriore Gyrus cinguli als Teil des limbischen Systems, das Pulvinar als thalamisches Kerngebiet und die *Colliculi superiores* scheinen an der Orientierung der Aufmerksamkeit beteiligt zu sein (Gattass et al., 2018; Lakatos et al., 2016; Petersen & Posner, 2012; Zhou et al., 2016).

Bei simultaner Präsentation zweier oder mehrerer Stimuli reguliert und bestimmt eine Vielzahl von kognitiven Prozessen die Zuteilung der Aufmerksamkeit.

Letztlich nimmt das ausführende Netzwerk eine Vermittlerrolle zwischen der initialen Verarbeitung eintreffender Stimuli und den Exekutivfunktionen ein. Relevante Hirnareale sind hier der ACC und die anteriore Insula (Posner et al., 2016).

Auf welchen Stimulus die Aufmerksamkeit letztlich gerichtet wird, ist nicht nur vom Stimulus selbst abhängig, sondern auch von den konkurrierenden Stimuli und der spezifischen kognitiven Verarbeitung des Individuums (Yiend, 2010).

Die kognitive Verarbeitung des eintreffenden Reizes wird gemäß der Schema-Theorie von Beck maßgeblich von Inhalten des impliziten Gedächtnisses in Form von Schemata geleitet, welche Wahrnehmung, Interpretation und Erinnerung von Informationen beeinflussen. In der alltäglichen Wahrnehmung ermöglichen und vereinfachen Schemata das Verständnis neuer Informationen, indem sie bei ihrer Aktivierung die Integration neuer Reize in bereits Erlerntes lenken (Beck, 1976).

Während Schemata bei der Integration neuer Informationen eine wichtige Rolle spielen und an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt sind, können sie jedoch auch nachteilige Effekte haben, zu kognitiven Verzerrungen führen und eine Rolle bei psychischen Störungen spielen (siehe Kapitel 1.4.2). Als kognitive Verzerrung wird die Tendenz bezeichnet, bei der Verarbeitung eintreffender Informationen spezifische Reize, beispielsweise solche mit emotionaler Bedeutung oder Wertigkeit zu bevorzugen (Mathews & Macleod, 2005).

Eine Form der kognitiven Verzerrung ist die Aufmerksamkeitsverzerrung.

Aufmerksamkeitsverzerrungen scheinen bei einer Vielzahl von psychischen Störungen eine Rolle zu spielen, beispielsweise bei Angststörungen (Mogg, K., Mathews, A., Eysenck, M.W., 1992), ängstlicher Persönlichkeit (Derryberry & Reed, 2002; Mathews & Macleod, 2005) oder Suchterkrankungen (Loeber et al., 2009; Marks et al., 2015; Sinclair et al., 2016).

Die Rolle von Aufmerksamkeitsverzerrungen in Bezug auf das Krankheitsbild der Depression wird in Kapitel 1.4.2 ausführlich dargestellt.

#### 1.4.2 Messung einer Aufmerksamkeitsverzerrung

Nachdem in Kapitel 1.4.1 Konzepte von Aufmerksamkeit und der Entstehung von Aufmerksamkeitsverzerrungen dargestellt wurden, stellt sich nun die Frage, wie sich eine Aufmerksamkeitsverzerrung messen lässt.

Zur Quantifizierung einer Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Erkrankungen existieren verschiedene Ansätze, einerseits lassen sich hier die computer-basierten Paradigmen wie das Emotionale Dot-Probe-Paradigma (Macleod et al., 1986) und der Stroop

Task (Williams et al., 1996) hervorheben, andererseits werden zunehmend auch kombinierte Messinstrumente aus Computerparadigma und EEG, Eye-Tracking oder fMRT verwendet. Unter den Computer-basierten Paradigmen stellt das Emotionale Dot-Probe-Paradigma den Goldstandard zur Messung einer Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Erkrankungen dar (Peckham et al., 2010).

Im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma werden den Proband\*innen emotionale Stimuli gepaart mit neutralen Stimuli, jeweils in Form von Bildern oder Wörtern präsentiert. Einer der beiden Stimuli wird nach der Präsentation durch einen Balken ersetzt, auf den mit Tastendruck reagiert wird. Anhand der durchschnittlichen Reaktionszeiten für negative, positive und neutrale Stimuli kann so die relative Auslenkung der Aufmerksamkeit gemessen werden. Eine kürzere Reaktionszeit innerhalb einer kongruenten Bedingung (emotionaler Stimulus und Balken auf derselben Seite) weist so auf eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung des emotionalen Stimulus hin (Peckham et al., 2010).

Hierzu wird der Attentional Bias Index (ABI) (Macleod & Mathews, 1988) gebildet. Der ABI wird errechnet, indem die durchschnittliche Reaktionszeit für kongruente Durchgänge von der durchschnittlichen Reaktionszeit für inkongruente Durchgänge subtrahiert wird.

Für eine ausführliche Übersicht über das Emotionale Dot-Probe-Paradigma und die Berechnung des ABI siehe Kapitel 2.4.5.

### 1.4.3 Aufmerksamkeitsverzerrung und Depression

Die kognitiven Theorien als Erklärungsmodelle der Depression bilden noch heute den Grundstein für eine Vielzahl psychotherapeutischer Interventionen.

Aus diesen theoretischen Modellen lassen sich Hypothesen ableiten, die sich wiederherum empirisch überprüfen lassen und so das theoretische Modell validieren können.

Das wohl bekannteste und am besten validierte dieser Modelle ist das kognitive Modell der Depression von Beck (Beck, 1967, 1987).

Das kognitive Modell der Depression wird durch die sogenannte kognitive Triade charakterisiert. Diese setzt sich wiederherum aus dysfunktionalen, negativen Grundannahmen in Bezug auf das Selbstbild, die Umwelt und die Zukunft zusammen. Die depressive Person beurteilt sich selbst als unzulänglich oder fehlerhaft, die Umwelt als negativ und die Zukunft als aussichts- und hoffnungslos. Diese auch als Schemata bezeichneten dysfunktionalen Grundannahmen können daraufhin die kognitive Verarbeitung eintreffender Informationen maßgeblich beeinflussen und zu sogenannten kognitiven Verzerrungen führen. Laut Beck

betreffen diese Verzerrungen eine Vielzahl von kognitiven Domänen, darunter Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Beck, 1967).

Zudem ist die Depression laut Beck durch die Existenz stimmungskongruenter Schemata charakterisiert. Diese können sich nach Aktivierung in einer einseitigen Senkung der Wahrnehmungsschwelle äußern können, was sich in einer selektiven Aufmerksamkeit für stimmungskongruente Reize äußert, ihre Aufmerksamkeit ist verzerrt.

Als Folge leiden die Betroffenen häufig unter wiederkehrenden, negativen Gedanken und haben die Tendenz, Erlebtes unbewusst durch einen negativen Filter wahrzunehmen (Beck, 1987), negativ-emotionale Stimuli werden schneller wahrgenommen und positiven oder neutralen Stimuli unbewusst vorgezogen.

Diese Annahme wurde bereits häufig empirisch untersucht und konnte in einer Vielzahl von Untersuchungen bestätigt werden. Die depressiven Patient\*innen wiesen eine signifikante Verzerrung der Aufmerksamkeit in Richtung negativ-emotionaler Inhalte wie depressionsassoziiertes Begriffe oder trauriger Gesichter (Gotlib et al., 2004; Joormann, 2007; Mogg, K. et al., 2000) auf.

Die in Kapitel dargestellten Veränderungen der HPA-Achse bei Depression scheinen hier ebenfalls eine Rolle zu spielen: Obwohl der Einfluss von Cortisol auf Aufmerksamkeitsverzerrung bisher nicht gänzlich geklärt scheint, weisen einige Studien darauf hin, dass Cortisol die Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli steigern kann (Putman & Roelofs, 2011; Roelofs et al., 2007; Tsumura & Shimada, 2012; Van Honk et al., 1998, 2000).

Zudem scheint eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Aufmerksamkeitsverzerrung und dem Schweregrad depressiver Symptomatik zu bestehen (Baert, De Raedt & Koster, 2010; Duque & Vazquez, 2015), je ausgeprägter die depressive Symptomatik, desto höher das Ausmaß der Aufmerksamkeitsverzerrung.

Hinsichtlich des Fortbestehens der Aufmerksamkeitsverzerrung bei remittierter Depression scheinen die Ergebnisse inkonsistent zu sein (Isaac et al., 2014; Joormann, 2007; Li et al., 2016; Zvielli et al., 2016).

Abschließend lässt sich sagen, dass gemäß des kognitiven Modells der Depression nach (Beck, 1987) kognitive Verzerrungen in Form von unbewussten, dysfunktionalen Schemata eine wichtige Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Depression spielen. Diese Verzerrungen äußern sich unter anderem als Verzerrungen der Aufmerksamkeit in Richtung negativer Inhalte und verstärken so wiederherum die bestehenden dysfunktionalen Schemata.

Dies führt für viele Betroffenen zu einem Circulus vitiosus aus negativen Gedanken und Annahmen, der sie erheblich in ihrer Lebensführung beeinträchtigen kann.

#### 1.4.4 MR und Aufmerksamkeitsverzerrung

Nachdem in Kapitel 1.2.4 der Zusammenhang zwischen Veränderungen in Expression und Funktion des MR und Depression und in 1.4.2 die Rolle von Aufmerksamkeitsverzerrungen bei Depression dargelegt wurden, soll nun geklärt werden, welche Zusammenhänge zwischen einer MR-Stimulation und Aufmerksamkeitsverzerrung bestehen.

Der MR als Rezeptor der HPA-Achse ist für eine Vielzahl kognitiver Prozesse von großer Bedeutung. Insbesondere die in Kapitel 1.2.2.1 dargestellten schnellen, nicht-genomischen Effekte scheinen für Aufmerksamkeit und die Einordnung emotionaler Informationen eine Rolle zu spielen, während die langsamen, nicht-genomischen Effekte eher höhere kognitive Funktionen wie die Exekutivfunktionen oder das Gedächtnis zu betreffen scheinen (De Kloet et al., 2018; Joëls, M et al., 2018).

Es wurden bereits eine Vielzahl positiver Effekte einer MR-Stimulation auf kognitive Funktionen postuliert. Deuter et al. (2017) zeigten, dass eine einmalige Gabe von Fludrocortison einen geschlechtsunabhängigen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hatte und bei gesunden Proband\*innen zu risikoreicheren Entscheidungen führte.

In einer Studie von Hinkelmann et al. (2015) führte eine Einmalgabe von Fludrocortison zu einer Verbesserung des visuell-räumlichen Lernens und des Arbeitsgedächtnisses und auch Piber et al. (2018) fanden positive Effekte einer MR-Stimulation in Bezug auf das räumliche Gedächtnis.

Bei jungen depressiven Patient\*innen konnte zudem eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen nach MR-Stimulation mit Fludrocortison gezeigt werden, während dieselbe Intervention bei älteren depressiven Patienten hingegen zu einer Beeinträchtigung sowohl des verbalen Lernens als auch des räumlich-visuellen Gedächtnisses führte (Otte, Wingenfeld, Kuehl, Richter, et al., 2015).

Letztlich konnten Nowacki, Wingenfeld, Kaczmarczyk, Chae, Abu-Tir, et al. (2020) zeigen, dass eine Einmalgabe von Fludrocortison bei depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen zu mehr kognitiver Empathie führt und auch in einer Studie von Wingenfeld et al. (2014) führte eine MR-Stimulation sowohl bei Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung als auch bei gesunden Kontrollprobandinnen zu mehr emotionaler Empathie.

Im Gegensatz dazu führt eine MR-Blockade mit Spironolacton bei depressiven Patient\*innen zu weniger kognitiver Empathie (Wingenfeld et al., 2016) und kann nach vorheriger psychosozialer Stressinduktion einen negativen Einfluss auf die Aufmerksamkeit bei gesunden Kontrollproband\*innen haben (Cornelisse et al., 2011).

Meines Wissens nach existiert bisher nur eine Untersuchung zum Einfluss einer MR-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung: Schultebräucks et al. (2016) fanden nach der Gabe von Fludrocortison bei gesunden Probanden eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung trauriger Gesichter. Im Gegensatz dazu war nach Placebogabe eine Aufmerksamkeitsverzerrung weg von traurigen Gesichtern messbar.

Anhand dieser interessanten Ergebnisse zum Einfluss einer MR-Modulation auf eine Vielzahl kognitiver Funktionen sowohl bei gesunden Proband\*innen als auch bei depressiven Patient\*innen die Frage welche Effekte eine MR-Stimulation bei depressiven Patient\*innen auf die Aufmerksamkeitsverzerrung haben kann. Für eine ausführliche Darstellung der Hypothesen, siehe Kapitel 1.5.

#### 1.4.5 NMDA-R und Aufmerksamkeitsverzerrung

Nachdem in den vorherigen Kapiteln ausführlich die HPA-Achse inklusive ihrer Rezeptoren sowie das Glutamatsystem und seine Rezeptoren und letztlich Konzepte von Aufmerksamkeit und der Entstehung von Verzerrungen der Aufmerksamkeit sowie der Einfluss des MR auf kognitive Funktionen vorgestellt wurden, stellt sich nun die Frage nach der möglichen Rolle des NMDA-R und einer Stimulation mit DCS. Wie bereits in Kapitel 1.3.3 dargestellt, ist DCS ein Modulator des NMDA-R, der in niedrigen Dosen als partieller Agonist, in höheren Dosierungen hingegen als funktioneller Antagonist wirkt.

Es konnten bereits eine Vielzahl positiver Effekte von DCS auf verschiedene kognitive Funktionen gezeigt werden: In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass DCS verschiedene Formen des Lernens wie die Extinktion von Angstkonditionierung und das Belohnungslernen unterstützen kann (Walker et al., 2002). Zudem scheint DCS im Tiermodell positive Effekte auf altersassoziierte kognitive Defizite zu haben (Portero-Tresserra et al., 2018).

In Bezug auf Humanstudien finden sich ebenfalls vielversprechende Ergebnisse. Kalisch et al. (2009) fanden eine unterstützende Wirkung von DCS auf angstbezogene Gedächtniskonsolidierung. Kuriyama et al. (2011) fanden ihrerseits positive Effekte von DCS auf Bewegungslernen und Chen et al. (2020) konnten zeigen, dass DCS den Abruf insbesondere positiver autobiografischer Erinnerungen verbessern kann. Zudem scheint DCS die Wirkung einer Verhaltenstherapie bei Zwangsstörungen (Kushner et al., 2007; Wilhelm et



al., 2008) und Angsterkrankungen (Reinecke et al., 2020; Rodrigues et al., 2014) verbessern zu können.

Bisher existieren meines Wissens nach keine Untersuchungen zum Einfluss einer NMDA-R-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen, sodass die vorliegende Studie die erste ist, die dies untersucht.

Somit lässt sich feststellen, dass eine NMDA-Modulation vielfältige positive Effekte auf einerseits auf kognitive Funktionen generell und andererseits auf depressionsspezifische Veränderungen kognitiver Funktionen und depressive Symptomatik ausübt. Neben dem bekannteren NMDA-R-Antagonisten Ketamin scheint insbesondere der partielle NMDA-R-Agonist DCS einen vielversprechenden Forschungsansatz darzustellen.

## 1.5 Fragestellung und Hypothesen

Wie in den vorherigen Kapiteln dargestellt, sind stress-assoziierte Erkrankungen wie die Depression mit Veränderungen in einer Vielzahl von kognitiven Domänen assoziiert, hierzu gehört auch die soziale Kognition, zu der auch Verzerrungen der Aufmerksamkeit gehören. Die Zusammenschau der Ergebnisse lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine dysregulierte HPA-Achse mit chronisch erhöhten Cortisolspiegeln, gestörten Feedbackmechanismen und einem dysbalancierten MR/GR-Verhältnis ein wichtiges neurobiologische Korrelat depressiver Erkrankungen darstellt. Auch Veränderungen im Expressionsmuster und möglicherweise auch der Funktion des MR scheinen bei Depressionen eine Rolle zu spielen. Eine MR-Stimulation kann zudem die Ausschüttung von Glutamat im ZNS steigern. Auch Veränderungen der glutamatergen Transmission und der NMDA-R-Expression wurden in Bezug auf depressive Erkrankungen vielfach postuliert, sodass mögliche Synergien oder Wechselwirkungen zwischen MR und NMDA-R und ihre Rolle bei spezifischen kognitiven Veränderungen bei depressiv Erkrankten einen hochaktuellen Forschungs- und letztlich auch einen potenziellen Behandlungsansatz darstellen.

In der Literatur wurde, wie in Kapitel 1.4.2 dargestellt, vielfach eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte beschrieben. Ich gehe somit davon aus, dass diese Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte auch in unserer Kohorte depressiver Patient\*innen zu finden ist.

Anhand der aktuellen Studienlage zum Einfluss einer MR-Modulation auf kognitive Funktionen und dem erfolgreichen Einsatz eines MR-Agonisten als add-on zu bestehender antidepressiver Therapie ergibt sich zudem die Hypothese, dass eine MR-Stimulation mit

Fludrocortison bei depressiven Patienten zu einer verminderten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte im emotionalen Dot-Probe-Paradigma führt.

Des Weiteren wurden positive Effekte einer NMDA-R-Modulation mit DCS auf einerseits kognitive Funktionen und andererseits auf depressive Symptome beschrieben, sodass wir davon ausgehen, dass eine kombinierte NMDA-R und MR-Stimulation im Vergleich zu einer Einmalgabe von Fludrocortison zu einer weiteren Verminderung der Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte führt.

Im Folgenden findet sich eine ausführliche Übersicht der Hypothesen.

**Hypothese I:** Depressive Patient\*innen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollproband\*innen eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma, auf.

**Hypothese II:** Eine Einmalgabe von Fludrocortison führt im Vergleich zu einer Einmalgabe von Placebo in der Gruppe depressiver Patient\*innen zu einer verminderten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma.

**Hypothese III:** Eine kombinierte Einmalgabe von Fludrocortison und D-Cycloserin führt im Vergleich zu einer Einmalgabe von D-Cycloserin, einer Einmalgabe von Fludrocortison sowie einer Gabe von Placebo in der Gruppe depressiver Patient\*innen zu einer verminderten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma.

## 2. Methoden

Im Folgenden werden Studiendesign, Datenerhebung und die statistische Auswertung der erhobenen Daten erläutert. Die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur guten wissenschaftlichen Praxis wurde hierbei zu jeder Zeit eingehalten.

### 2.1 Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden zwischen September 2016 und Dezember 2018 insgesamt 232 Teilnehmer\*innen, davon 116 depressive Patient\*innen und 116, den Patient\*innen in Geschlecht, Alter und Schulbildung in Jahren entsprechenden Kontrollproband\*innen,

eingeschlossen. Diese Parallelisierung diente der Vermeidung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen. Alle Teilnehmer\*innen mussten einwilligungsfähig sein und nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung ihr informiertes Einverständnis in schriftlicher Form gegeben haben. Eingeschlossen werden konnten Erwachsene im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Jede\*r Teilnehmer\*in erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100€.

Die Patient\*innen mussten die Diagnose einer Major Depression nach DSM-V erfüllen und 18 Punkte oder mehr in der 17-Item-Hamilton Depressionsskala (HAM-D) (Hamilton, 1960) erreichen.

Schwerwiegende somatische Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, insulinabhängiger Diabetes mellitus) stellten in beiden Gruppen ein Ausschlusskriterium dar. Außerdem wurden Teilnehmer\*innen ausgeschlossen, die in der Vorgeschichte unter einer der folgenden psychiatrischen Erkrankungen litten: aktuelle oder vergangene Psychose, schizoaffektive oder bipolare Störung. Fünf Tage vor Studienbeginn durfte keine psychotrope Medikation eingenommen werden und es durfte keine Substanzmittelabhängigkeit oder Substanzmissbrauch, ausgenommen Nikotin, vorliegen. Personen, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite einen Blutdruck außerhalb von 90 und 140 mmHg systolisch und 50 und 90 mmHg diastolisch aufwiesen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Herzfrequenz musste zwischen 50 und 90 Schlägen pro Minute liegen. Außerdem durfte keine bekannte Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation vorliegen. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien für depressive Patient\*innen und gesunde Kontrollproband\*innen sind in Tabelle 1 und 2 ausführlich dargestellt.

Die Rekrutierung erfolgte für beide Gruppen über das Intranet der Charité, E-Mail-Verteiler, Aushänge in Universitäten, Supermärkten, Einrichtungen für Erwachsenenbildung, die Proband\*innendatenbank der Arbeitsgruppe „Affektive Störungen und Stresserkrankungen“ und das Internet. Patient\*innen wurden außerdem über die sozialpsychiatrische Tagesklinik und die Stationen 8b und 16b der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin sowie über Aushänge in Arzt- und Psychotherapiepraxen rekrutiert.

Jede\*r potenzielle Teilnehmer\*in durchlief zunächst ein Telefonscreening, in dem neben soziodemographischen Daten auch die psychiatrisch-neurologische Krankheitsgeschichte, somatische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Substanzabusus sowie kürzlich aufgetretene psychiatrische Symptome abgefragt wurden. Außerdem wurde nach traumatischen Erlebnissen gefragt.

Das Telefonscreening diente lediglich der Vorselektierung der Proband\*innen, eine detaillierte psychometrische Diagnostik wurde im Rahmen der Screening-Visite durchgeführt.

Tabelle 2: Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>
<b>Für alle Teilnehmer*innen</b>
- Einwilligungsfähigkeit
- Durchgeführte Aufklärung und schriftliche Einwilligung
- Gesunde Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren
- Bei Frauen: effektive Kontrazeption (definiert als Pearl-Index < 1), bzw. glaubhafte Abstinenz von heterosexuellen Kontakten oder Frauen mit postmenopausalem Status (Amenorrhoe über mindestens 12 Monate ohne alternativen Grund)
<b>Nur für Patient*innen</b>
- Diagnose Major Depression nach Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition (DSM-V) und 18 Punkte oder mehr in der 17-Item Hamilton Depressionsskala (HAM-D) (Hamilton, 1960)

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Für alle Teilnehmer*innen</b>
- Einnahme psychotroper Medikation (z.B. Antidepressiva) innerhalb der letzten 5 Tage, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit (außer Nikotin) innerhalb der letzten 6 Monate
- Vorliegen einer weiteren psychiatrischen Erkrankung (aktuelle oder vergangene Psychose, schizoaffektive oder bipolare Störung)
- Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung
- Vorliegen einer aktuellen oder vergangenen organischen Hirnschädigung (tiefgreifende Entwicklungsstörung, Entwicklungsverzögerung, Epilepsie, Schädelhirntrauma mit Bewusstlosigkeit)
- Vorliegen von akuter Suizidalität
- Behandlung mit Fluoxetin oder einem injizierbaren Antipsychotikum innerhalb der letzten 30 Tage
- Vorhandensein einer endokrinen Störung oder Einnahme einer Medikation mit neuroendokriner Wirkung (z.B. insulinabhängiger Diabetes mellitus, Einnahme von Steroiden)
- Vorliegen einer Hypokaliämie
- Vorliegen aktueller Schwangerschaft oder Stillzeit
- Vorliegen von schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
- Personen, die von Prüfer*in, Sponsor*in oder der Prüfstelle abhängig sind

- Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Personen, deren Laborwerte die folgenden Zulässigkeitsgrenzen nicht erfüllen (Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) < 2 x obere Normgrenze [ <i>upper limit of normal; ULN</i> ], Kreatinin > 1,5 x untere Normgrenze [ <i>lower limit of normal; LLN</i> ])
- Personen, deren systolischer Blutdruck außerhalb 90 und 140 mmHg, der diastolische Blutdruck außerhalb 50 und 90 mmHg und deren Herzfrequenz außerhalb 50 und 90 Schläge pro Minute liegt
- Personen, die beim Screening kardiale Funktionseinschränkungen im EKG aufweisen (ausgenommen: AV-Block 1. Grades)
- Teilnahme an jeglicher medikamentös-interventioneller klinischer Studie innerhalb des letzten Monats oder während der gesamten Studiendauer

## 2.2 Studiendesign

Die Durchführung der Studie erfolgte als monozentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppendesign und Einmalgabe der jeweiligen Medikation. Die Teilnehmer\*innen erhielten einmalig die Studienmedikation 0,4 mg Fludrocortison und/oder 250 mg D-Cycloserin (DCS) sowie ein- beziehungsweise zweimalig die Vergleichsmedikation Placebo (siehe Tabelle 4).

Depressive Patient\*innen und gesunde Kontrollproband\*innen wurden getrennt randomisiert, sodass sich in jeder Bedingung sowohl 29 depressive Patient\*innen als auch 29 gesunde Kontrollproband\*innen befanden. Daraus ergaben sich die in Tabelle 3 dargestellten Untersuchungsgruppen.

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

Tabelle 4: Übersicht der Untersuchungsgruppen

Untersuchungsgruppe	Studienmedikation 1	Studienmedikation 2
1	Placebo	Placebo
2	Fludrocortison	Placebo
3	Placebo	D-Cycloserin (DCS)
4	Fludrocortison	D-Cycloserin (DCS)

## 2.3 Studienmedikamente

Im Rahmen der Studie verabreichten wir 0,4 mg Fludrocortison (Astonin H, hergestellt von Merck Serono GmbH, Deutschland), DCS (Cycloserine, hergestellt von King Pharmaceuticals Ltd., Donegal, Irland) und Placebo (P-Tablette, hergestellt von Winthrop Arzneimittel GmbH) in identisch verkapselter Form um 12:00 Uhr (Fludrocortison oder Placebo) beziehungsweise 13:00 Uhr (DCS oder Placebo) (siehe Abbildung 2).

Die Studienmedikamente wurden über die Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin bezogen und sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht Studienmedikamente

Wirkstoff	Arzneiform	Handelsname und Packungsgröße	Dosis	Hersteller	Hinweise	Hilfsstoffe	Lagerungsbedingungen
Fludrocortison	Tablette	Astonin H 0,4 mg 50 Tabletten	0,4 mg	Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt		Hypromellose, Mannitol (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)	≤ 30°C

D-Cycloserin (DCS)	Kapsel	Cycloserine 250mg 100 Kapseln	250 mg	King Pharmaceuticals Ltd. Donegal Street Ballybofey County, Donegal, Irland	Import nach §73 Abs. 2 AMG (Importeur: Hubertus Apotheke am Salzufer, Inhaber Bernd Drevenstedt e.K., Salzufer 13/14, 10587 Berlin)	Talc, Erythrosin E127, Carmoisine E122, Yellow FCF E110, Titanium Dioxide E171, Black Iron Oxide E172, Gelatine	20-25°C
Placebo	Tablette	P-Tablette weiß 8mm Lichtenstein ® 50 Tabletten	-	Winthrop Arzneimittel GmbH	In Deutschland zugelassenes Fertigarzneimittel Zul.-Nr.: 6927122.00.0 0	Lactose- Monohydrat, Magnesium- stearat, Cellulosepulver , mikrokristalline Cellulose	≤ 25°C

Alle Studienmedikamente wurden durch die Apotheke der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwecks Verblindung verkapselt, verpackt und versiegelt. Jeder Medikationsbedingung wurde ein Notfallumschlag der Apotheke zugeordnet. Die Notfallumschläge konnten im Falle der Notwendigkeit einer sofortigen Entblindung für die Akutbehandlung der\*s Teilnehmers\*in geöffnet werden. Im Falle der Entblindung war der\*die Studienteilnehmer\*in aus der Studie auszuschließen.

Der Empfang der Prüfmedikation erfolgte mit Unterschrift und Datum, die Präparate wurden unter Verschluss bei Raumtemperatur gelagert. Die Ausgabe der Prüfmedikation an die Teilnehmer\*innen wurde mit Datum, Chargennummer, individuellem Probandencode und Randomisierungsnummer der\*s Teilnehmers\*in elektronisch und schriftlich dokumentiert.

### 2.3. Studienablauf

Im Anschluss an die Durchführung eines Telefonscreenings zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durchlief jede\*r Teilnehmer\*in eine Eingangsuntersuchung (Screening-Visite) und eine Testung (Behandlung-Visite). Beide Termine fanden an der Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin statt. Die Screening-Visite dauerte ungefähr eineinhalb Stunden. Vor Beginn der Screening-Visite erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über Hintergrund, Ziel, Ablauf und Risiken der Studie. Im Anschluss hatten die Teilnehmer\*innen die Möglichkeit, Fragen zu stellen und gaben ihr informiertes Einverständnis in schriftlicher Form.

Danach wurde die medizinische Vorgeschichte erhoben und eine strukturierte psychiatrische Diagnostik durchgeführt. Dazu wurden die Teilnehmer\*innen gebeten, den Selbstfragebogen Beck Depression Inventar (BDI) (Beck et al., 1961) auszufüllen. Außerdem wurde die Hamilton Depression Skala (Hamilton, 1960) verwendet. Die Diagnose oder der Ausschluss einer Major Depression erfolgte gemäß der Kriterien des DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Hierzu wurde ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) durchgeführt.

Daraufhin wurden eine körperliche Untersuchung einschließlich Blutdruck- und Herzfrequenzmessung, Laboruntersuchungen des Blutes (Blutbild, Elektrolyte ( $K^+$ ,  $Na^{2+}$ ), Gamma-GT, AST, ALT, Kreatinin, Glucose, C-reaktives Protein, bei weiblichen Probanden außerdem  $\beta$ -HCG zum Ausschluss einer Schwangerschaft) und eine 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) zum Ausschluss kardialer Vorerkrankungen durchgeführt.

Nach der Screening-Visite wurden alle Teilnehmer\*innen, die alle Ein- und keine Ausschlusskriterien erfüllten, randomisiert einer Behandlungsbedingung zugeteilt.

Die Testung fand mindestens einen Tag und maximal 7 Tage nach der Screening-Visite statt und dauerte 6,5 Stunden. Die Proband\*innen wurden um 11:30 Uhr im Forum West des Charité Campus Benjamin Franklin abgeholt und in einen Testraum der Arbeitsgruppe „Affektive Störungen und Stresserkrankungen“ begleitet.

Nach Einfinden im Testraum wurde um 11:50 Uhr das allgemeine subjektive Befinden mithilfe der Visual Analogue Mood Scale (VAMS) gemessen. Weitere Messzeitpunkte des subjektiven Befindens waren nach zwei Stunden (13:50 Uhr) und 6 Stunden (17:50 Uhr). Um 11:55 Uhr wurden Blutdruck und Puls gemessen und die ersten beiden Speichelproben abgegeben. Hierzu wurden die Probanden gebeten, etwa eine Minute auf einer Salivette® zu kauen.

Um 12:00 Uhr nahmen die Teilnehmer\*innen das erste Studienpräparat, abhängig von der



Behandlungsbedingung 0,4 mg Fludrocortison oder Placebo in verkapselter Form ein. Im Anschluss erfolgten weitere stündliche Speichelprobenentnahmen von jeweils einer Speichelprobe sowie Blutdruck- und Puls-Messungen. Die Verabreichung des zweiten Präparats erfolgte um 13:00 Uhr und bestand aus 250 mg DCS oder Placebo. Um 16:00 Uhr erfolgte die neuropsychologische Testung mittels einer Testbatterie aus vier Computerparadigmen zu Aufmerksamkeitsverzerrung, sozialer Kognition, Empathie und räumlich-visuellem Lernen. Die Testung dauerte in der Regel etwa eine Stunde. Im Folgenden wird das erste Paradigma, das Emotionale Dot-Probe-Paradigma behandelt. Um 17:55 Uhr wurde die letzte Speichelprobe abgegeben, Blutdruck und Puls gemessen und die Teilnehmer\*innen in subjektivem Wohlbefinden und mit unauffälligem Untersuchungsbefund nach Hause entlassen. Der Studienablauf ist in Abbildung 2 skizziert.

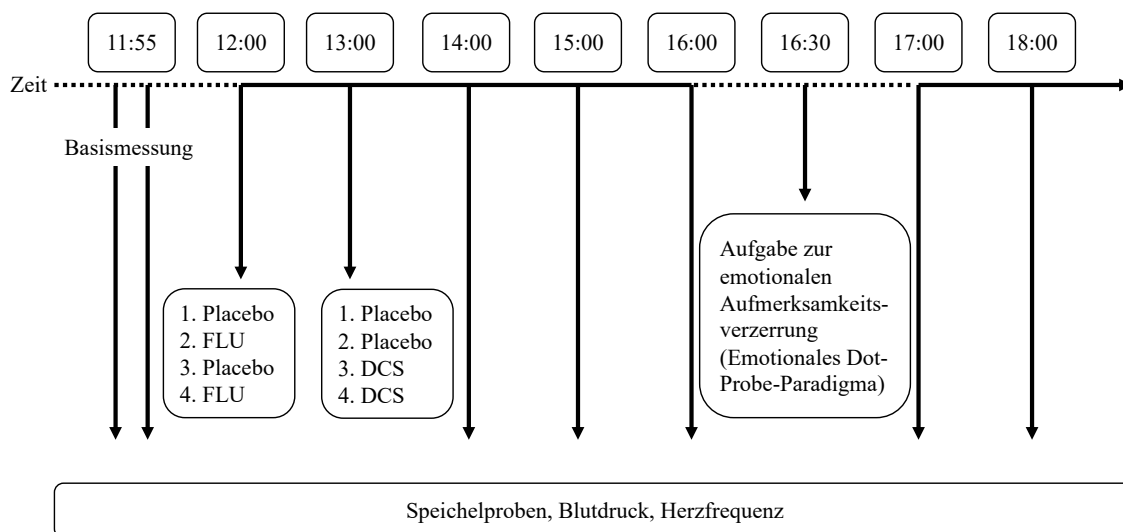


Abbildung 2: Übersicht über den Ablauf der Testung; FLU = Fludrocortison, DCS = D-Cycloserin

Während der Studienteilnahme wurden die Teilnehmer\*innen gebeten nüchtern zu bleiben und auf Nikotinkonsum zu verzichten. In der testfreien Zeit wurde den Teilnehmer\*innen freigestellt, sich zu beschäftigen. Ihnen wurden DVDs, Bücher und ein Computer mit Internetzugang zur Verfügung gestellt. Die Teilnehmer\*innen wurden dazu angehalten, jeweils fünf Minuten vor Entnahme der Speichelproben kein Wasser mehr zu trinken und dreißig Minuten vor Beginn der Computertestung nicht mehr am Computer zu arbeiten. Ein Abbruch der Studie war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Tabelle 6 stellt die Abbruchkriterien dar.

Tabelle 6: Abbruchkriterien

- Widerruf der Einwilligung
- Anzeichen einer allergischen Reaktion gegen das Studienpräparat
- Systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg
- Synkope während der Durchführung der Studie
- Auftreten von anderen schwerwiegenden Ereignissen, die einen Abbruch notwendig machen

## 2.4. Datenerhebung

Durchgeführt wurde die Studie zwischen dem 27.09.2016 und dem 11.02.2019 vom Forschungsmodul „Stresserkrankungen und affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin unter Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Projekt OT 209/7-3. Ein positives Votum der Ethikkommission des Landes Berlin vom 11.08.2016 liegt vor (Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin, 16-0031-EK 11).

Die Studie wurde unter der Identifikationsnummer NCT03062150 bei ClinicalTrials.gov registriert.

Die Teilnehmer\*innen wurden darüber informiert, dass ihre personenbezogenen Daten pseudonymisiert gespeichert und im Rahmen der Studie ausgewertet und veröffentlicht werden.

### 2.4.1 Erfassung der soziodemografischen Daten

Die soziodemografischen Daten der Teilnehmer\*innen wurden in einem Interview erfasst und beinhalteten Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Familienstand, Schulabschluss, Schulbildung in Jahren sowie Beruf und Berufstätigkeit.

### 2.4.2. Psychometrische Verfahren

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

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde 1961 von Aaron T. Beck entwickelt und seitdem analog zur Weiterentwicklung des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) zwei Mal revidiert (Beck et al., 1961). Das BDI ist eine Selbstbeurteilungsskala, die dazu entwickelt wurde, den Verlauf und Schweregrad einer depressiven Störung zu quantifizieren.

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete BDI-II in deutscher Sprache misst den Schweregrad von 21 verschiedenen Symptomen, beispielsweise gedrückte Stimmung, Schuldgefühle, Gewichtsverlust, Selbsthass, Weinen, Libidoverlust oder Suizidalität. Jede Frage bietet vier verschiedene Antwortmöglichkeiten, von denen jeweils die momentan und über den Zeitraum der letzten zwei Wochen gesehen am Ehesten zutreffende Antwort ausgewählt wird.

Zu Frage A „Traurigkeit“ existieren beispielsweise folgende Antwortmöglichkeiten: 0: „Ich bin nicht traurig.“; 1: „Ich bin traurig.“; 2: „Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.“; 3: „Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.“, die mit 0 bis 3 Punkten gewertet werden.

Insgesamt können bei 21 Items zwischen 0 und 63 Punkten erreicht werden. Ein Punktwert zwischen 0 und 13 Punkten deutet auf eine minimale Depression, Werte zwischen 14 und 19 Punkten auf eine leichte Depression, Werte zwischen 20 und 28 Punkten auf eine mittelgradige Depression und Werte über 29 Punkte auf eine schwere Depression hin.

#### *2.4.2.2 Hamilton Depressionsskala (HAM-D)*

Die Hamilton Depressionsskala (HAM-D) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die als diagnostisches Instrument zur Diagnosestellung und Ermittlung des Schweregrades einer depressiven Störung verwendet wird und 1960 von Max Hamilton entwickelt wurde (Hamilton, 1960). Es existieren verschiedene Versionen der HAM-D, im Rahmen dieser Arbeit wurde die 17-Item-HAM-D in deutscher Sprache verwendet.

Die 17-Item-HAM-D misst den Schweregrad von 17 verschiedenen Symptomen wie Angst, Schuldgefühle, Gewichtsverlust, Schlafstörungen oder Suizidgedanken und wird in einem etwa 30-minütigen Interview durchgeführt.

Jedes Item beinhaltet eine drei- beziehungsweise fünfstufige Likert-Skala, der Statements zugeordnet sind, für die null bis zwei beziehungsweise null bis vier Punkte vergeben werden. Item 1 „gedrückte Stimmung“ beispielsweise setzt sich aus fünf Statements zusammen, die von 0: keine gedrückte Stimmung bis zu 4: Extreme Traurigkeit, therapieresistente Hoffnungslosigkeit oder Hilflosigkeit reichen. Die interviewende Person wählt das Statement aus, welches über den Zeitraum der letzten Woche gesehen und momentan am ehesten auf den oder die Patient\*in zutrifft.

Insgesamt können zwischen 0 und 66 Punkte erreicht werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ (*S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung*, 2015) gibt folgende Cut-Off-Werte an: 0-8 Punkte:

keine Depression beziehungsweise klinisch unauffällig oder remittiert,  
9-16 Punkte: leichte Depression, 17-24 Punkte: mittelgradige Depression, mehr als 25 Punkte:  
schwere Depression, Zimmerman et al. (2013) schlagen folgende Cut-Off-Werte vor: 0-7  
Punkte: keine Depression, 8-16 Punkte: leichte Depression, 17-23 Punkte: mittelgradige  
Depression und >24 Punkte: schwere Depression.

#### *2.4.2.3 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-5 (SKID)*

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-5 (SKID-5) ist ein diagnostisches  
Messinstrument für psychische Störungen und orientiert sich an den Diagnosekriterien des  
DSM-5 (American Psychiatric Association, 2015).

Die im klinischen Bereich am häufigsten diagnostizierten DSM-5-Diagnosen wie depressive  
und bipolare Störungen, Angststörungen, Zwangsstörungen, Störungen durch  
Substanzgebrauch, Schizophrenie-Spektrum und andere psychotische Störungen,  
posttraumatische Belastungsstörung sowie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung  
und Anpassungsstörung werden vom SKID-5 umfasst. Außerdem sind Screeningfragen zu 17  
weiteren DSM-5-Störungen im SKID-5 enthalten. In dieser Studie wurde eine modifizierte  
und gekürzte Variante des SKID-5 in deutscher Sprache verwendet.

#### 2.4.3. Blutprobenverarbeitung

Die im Rahmen der Screening-Visite gewonnenen Blutproben zur Bestimmung der Ein- und  
Ausschlusskriterien wurden pseudonymisiert an das Labor Berlin Charité Vivantes GmbH  
(Sylter Str. 2, 13353 Berlin) gesendet und die Proben dort zur Analyse aufbereitet und  
gelagert. Nach elektronischer Übermittlung der Ergebnisse wurden die Proben eine Woche  
lang für Rückfragen aufbewahrt und im Anschluss vernichtet.

#### 2.4.4. Physiologische Stressreaktion

##### *2.4.4.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen*

Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen wurden zu insgesamt sieben Zeitpunkten (siehe  
Abbildung 1) durchgeführt. Die Werte (systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg,  
Herzfrequenz in Schlägen pro Minute) wurden schriftlich und elektronisch dokumentiert.  
Gemessen wurde mit einem automatischen Oberarm-Blutdruckmessgerät (boso medicus Uno,  
boso Bosch + Sohn, Deutschland).

#### 2.4.4.2 Cortisol

Die Messung von Cortisol im Speichel stellt eine verlässliche und nicht-invasive Methode zur Bestimmung der HPA-Achsen-Aktivität dar (Kirschbaum & Hellhammer, 1989).

Zur Messung der Cortisol-Antwort auf die Gabe von Fludrocortison, D-Cycloserin oder Placebo wurden während der Testung insgesamt acht Speichelproben mithilfe der Speichelprobenröhrchen Salivette® (blauer Stopfen, Sarstedt AG & Co. KG, Deutschland) bei Raumtemperatur abgegeben und nach Ende der Testung bei -80°C bis zur Auswertung gelagert.

Die Cortisol-Konzentration wurde im neurobiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin) bestimmt.

Für die Analyse der Speichelproben wurde ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (IBL International GmbH, Deutschland) verwendet. Die Nachweisgrenze für Cortisol lag bei 0,08 mmol/l. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient lag bei unter 8%, der Inter-Assay-Koeffizient lag bei unter 10%.

Die Cortisolwerte wurden nach der Messung in pg/ml umgerechnet.

Für eine detaillierte Beschreibung des Procedere siehe Duesenberg et al. (2016).

#### 2.4.5 Aufmerksamkeitsverzerrung

Die Aufmerksamkeitsverzerrung wurde anhand einer modifizierten Version (Schultebrucks et al., 2016) der emotionalen Version (Emotionales Dot-Probe-Paradigma) des visuellen Dot-Probe-Paradigma (Macleod et al., 1986) gemessen.

Das Emotionale Dot-Probe-Paradigma ist ein gut untersuchtes Paradigma für die Messung selektiver Aufmerksamkeit hinsichtlich emotionaler Stimuli (Peckham et al., 2010). Dadurch, dass emotionale und neutrale Stimuli gleichzeitig präsentiert werden, kann die relative Auslenkung der Aufmerksamkeit gemessen werden.

Als emotionale Stimuli wurden fröhliche, traurige und neutrale Gesichtsausdrücke verwendet, die von insgesamt 20 menschlichen Gesichtern (10 weiblich und 10 männlich) aus der FACES-Datenbank (Ebner et al., 2010) gezeigt wurden. Gepaart als fröhlich-neutral, traurig-neutral oder neutral-neutral wurden sie den Teilnehmer\*innen für 500 ms präsentiert. Im Anschluss wurde eines der Bilder für 1100 ms durch einen vertikalen Balken (Probe) ersetzt. Die Teilnehmer\*innen wurden dazu angeleitet, ihren Blick auf das Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu richten und je nach Position des Balkens mit rechtem oder linkem Tastendruck so schnell und korrekt wie möglich zu reagieren.

Erschien der Balken beispielsweise auf der rechten Seite, so wurden die Teilnehmer\*innen instruiert, die rechte Taste zu drücken. Der Ablauf des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma ist in Abbildung 3 skizziert.

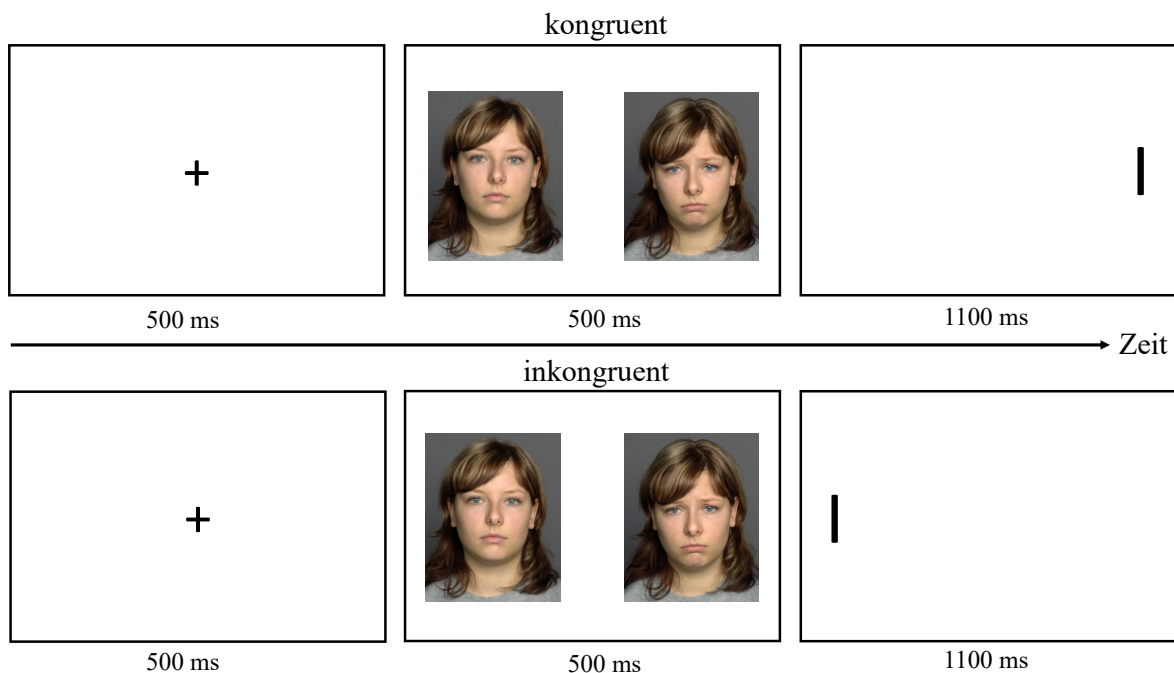


Abbildung 3: schematische Darstellung des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma; kongruent = Probe und Stimulus (emotionaler Gesichtsausdruck) auf derselben Seite; inkongruent = Probe und Stimulus (emotionaler Gesichtsausdruck auf entgegengesetzten Seiten)

Jede\*r Teilnehmer\*in absolvierte insgesamt 200 Versuchsdurchgänge, davon 40 in der positiv-kongruenten Bedingung, 40 in der positiv-inkongruenten Bedingung, 40 in der negativ-kongruenten Bedingung, 40 in der negativ-inkongruenten Bedingung und 40 in der neutralen Bedingung. Die neutrale Bedingung diente als Kontrollbedingung für den Ausgangswert der Reaktionszeit.

Die Reihenfolge der Versuchsdurchgänge erfolgte quasi-randomisiert und die Zuteilung der Gesichtsausdrücke war ausgeglichen zwischen negativ, positiv und neutral.

Eine vorliegende Aufmerksamkeitsverzerrung kann anhand der durchschnittlichen Reaktionszeiten für negative Stimuli (trauriges Gesicht), positive Stimuli (fröhliches Gesicht) und neutrale Stimuli (neutrales Gesicht) abgeleitet werden. Dazu wurde der Attentional Bias Index (ABI) (Macleod & Mathews, 1988) gebildet.

Der ABI wird errechnet, indem die durchschnittliche Reaktionszeit für kongruente Durchgänge (Stimulus und Balken auf derselben Seite) von der durchschnittlichen Reaktionszeit für inkongruente Durchgänge (Stimulus und Balken auf entgegengesetzten Seiten) subtrahiert wird.

$$\text{Attentional Bias Index (ABI)} = \frac{1}{2} [(\text{Inkongruenz rechts} - \text{Kongruenz rechts}) + (\text{Inkongruenz links} - \text{Kongruenz links})]$$

Abbildung 4: Berechnung des Attentional Bias Index (ABI)

Es wurden separate ABI für positiv-emotionale und negativ-emotionale Stimuli errechnet, sodass jeweils zwischen Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung positiv-emotionaler und negativ-emotionaler Stimuli und weg von positiv-emotionalen und negativ-emotionalen Stimuli unterschieden werden konnte. Ein positiver ABI weist somit auf eine Aufmerksamkeitsverzerrung hin zu dem betreffenden Stimulus hin, während ein negativer ABI auf eine Aufmerksamkeitsverzerrung weg vom betreffenden Stimulus hinweist.

## 2.5. Statistische Analyse

Sämtliche Berechnungen und Grafiken wurden mit dem Softwarepaket SPSS 25 (Statistical Package for Social Science, IBM®) durchgeführt und erstellt.

Alle nicht-normalverteilten Daten wurden vor der Auswertung log-transformiert. Die Grafiken wurden zur besseren Übersicht anhand der Rohdaten erstellt.

Zur Auswertung der Stichprobencharakteristika wurden für intervall- und verhältnisskalierte Parameter ein *t*-Test für unabhängige Stichproben und für nominalskalierte Parameter Pearson's Chi-Quadrat-Test gerechnet.

Zur statistischen Auswertung der psychophysiologischen Parameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Cortisol) wurde jeweils eine 7 x 4 x 2 mixed repeated measures ANOVA mit Zeit (Messzeitpunkte) als Intrasubjektfaktor und Behandlungsbedingung (Placebo, Fludrocortison, D-Cycloserin und Fludrocortison und D-Cycloserin) und Gruppe (depressive Patient\*innen vs. gesunde Kontrollproband\*innen) als Intersubjektfaktoren gerechnet.

Für die Analyse der Aufmerksamkeitsverzerrung wurde eine mixed ANOVA mit dem Intrasubjektfaktor Valenz (positiv-emotionale Stimuli vs. negativ-emotionale Stimuli) und den Intersubjektfaktoren MR-Stimulation (Fludrocortison vs. kein Fludrocortison), NMDA-R-Stimulation (DCS vs. kein DCS) und Gruppe (depressive Patient\*innen vs. gesunde Kontrollproband\*innen) gerechnet.

Für den Fall, dass eine Verletzung der Annahme der Sphärizität vorlag, wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade angewendet.

Als signifikant wurde ein *p*-Wert von < 0,05 gewertet.

Als Maß der Effektstärke wurde das partielle  $\eta^2$  verwendet.

Ein Wert von  $< 0,3$  wurde hierbei als kleiner Effekt, ein Wert zwischen  $0,3$  und  $0,5$  als mittelgradiger Effekt und ein Wert  $> 0,5$  als großer Effekt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

Im Folgenden sind die Charakteristika der Stichprobe dargestellt. In Bezug auf Alter, Geschlecht, Schulbildung, BMI und der Einnahme oraler Kontrazeptiva fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Folgende Medikationen wurden zusätzlich von den Proband\*innen der Patient\*innengruppe eingenommen: Actaea racemosa (n = 1), Amlodipin (n = 2), Benzodiazepine bei Bedarf (n = 13), Cetirizin (n = 1), Dorzolamid (n = 1), Indapamid (n = 1), Lercanidipin (n = 1), L-Thyroxin (n = 11), niedrig dosierte Antidepressiva als Schlafmedikation (n = 5), Pantoprazol (n = 1), Propylthiouracil (n = 1), Ramipril (n = 3), Rosuvastatin (n = 1), Simvastatin (n = 2), Sumatriptan (n = 1), Valsartan (n = 1), Zopiclon (n = 2).

Die Proband\*innen der Kontrollgruppe nahmen zusätzlich folgende Medikation ein: Estradiol (n = 1), L-Thyroxin (n = 10), Mesalazin (n = 1), Metoprolol (n = 1), Ramipril (n = 1), Salbutamol (n = 1), Tapentadol (n = 1).

Tabelle 7: Basischarakteristika nach Gruppen

	<b>depressive Patient*innen (n = 116)</b>	<b>gesunde Kontrollproband*innen (n = 116)</b>	<b>Statistik</b>
<b>Alter in Jahren</b>	34,7 (13,3)	34,9 (13,2)	$t(230) = 0,1, p = 0,90$
<b>Frauen</b>	91 (78%)	91 (78%)	
<b>Schulbildung in Jahren</b>	11,8 (1,3)	12,1 (1,3)	$t(230) = 1,6, p = 0,12$
<b>BMI</b>	24 (4,3)	23,5 (3,4)	$t(230) = -0,9, p = 0,36$
<b>Raucher*innen</b>	30 (26%)	14 (12%)	$\chi^2(1) = 7,2, p = <0,01$
<b>Einnahme oraler Kontrazeptiva</b>	19 (21%)	19 (21%)	



<b>BDI</b>	25,7 (8,3)	1,4 (1,8)	$t(125) = -30,8,$ $p < 0,001$
<b>HAM-D</b>	21,5 (3,4)	1,6 (1,3)	$t(149) = -58,7,$ $p < 0,001$

Werte werden entweder in Mittelwert (SD) oder n (%) angegeben. *M* Mittelwert, *SD* Standardabweichung, *BMI* Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup>, *BDI* Beck Depressions Inventar, *HAM-D* Hamilton Depressionsskala

### 3.2 Physiologische Stressreaktion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse der Parameter der physiologischen Stressreaktion dargestellt.

#### 3.2.1 Systolischer Blutdruck

Die Analyse des systolischen Blutdrucks zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt der Behandlungsbedingung ( $F(3,224) = 0,86, p = 0,46, \eta_p^2 = 0,01$ ) noch einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $F(1,224) = 0,03, p = 0,88, \eta_p^2 < 0,001$ ).

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(5,1150) = 43,6, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,16$ ), der systolische Blutdruck stieg während des Testzeitraumes an (vgl. Abbildung 5 und 6).

Eine Analyse der Innersubjektkontraste der Messzeitpunkte ergab jeweils signifikante Anstiege des systolischen Blutdrucks zwischen den Messzeitpunkten (alle  $p < 0,05$ ).

Lediglich zwischen 60 und 120 Minuten zeigte sich kein signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks ( $F(1,224) = 1,1, p = 0,3, \eta_p^2 = 0,005$ )

Zudem zeigte sich eine Interaktion Zeit \* Bedingung ( $F(15,1150) = 2,4, p < 0,01, \eta_p^2 = 0,31$ ) mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks in allen Gruppen während des Testzeitraumes (vgl. Abbildung 5 und 6).

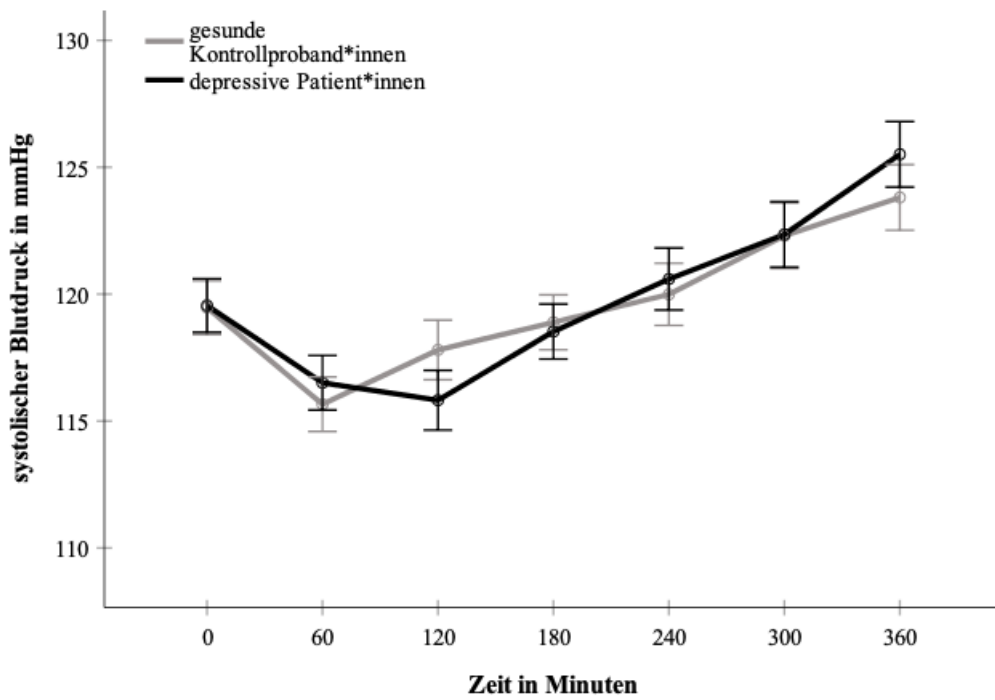


Abbildung 5: systolischer Blutdruck in mmHg nach Gruppe; Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardfehler

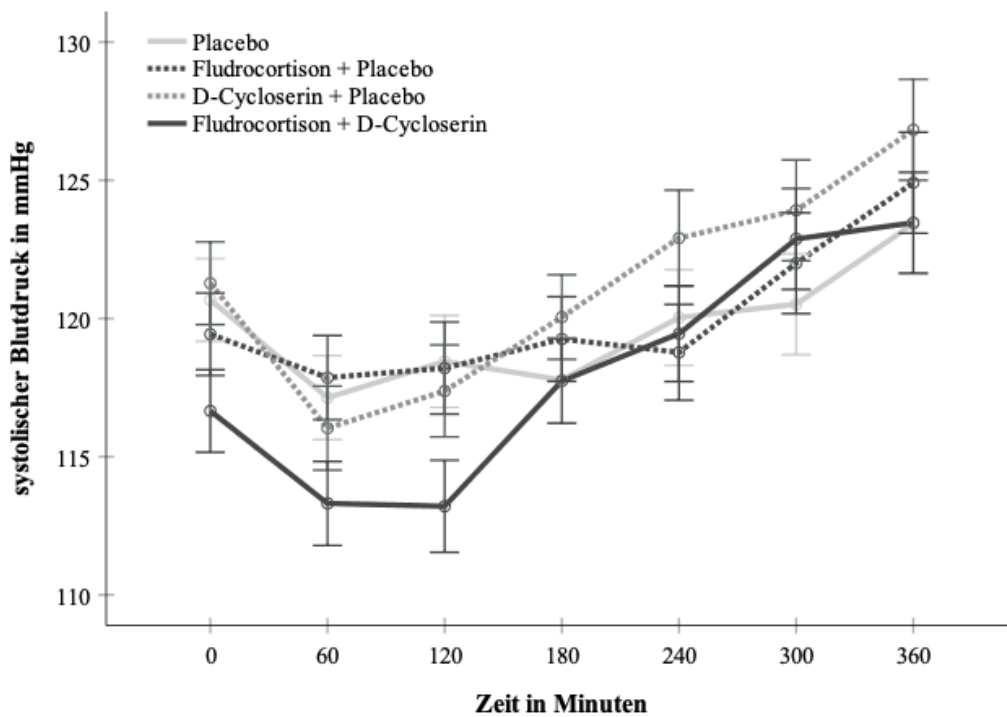


Abbildung 6: systolischer Blutdruck in mmHg nach Behandlungsbedingung; Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardfehler

### 3.2.2 Diastolischer Blutdruck

Die Analyse des diastolischen Blutdrucks zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt der Behandlungsbedingung ( $F(3,224) = 1,1, p = 0,34, \eta_p^2 = 0,015$ ) noch einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ( $F(1,224) = 0,8, p = 0,38, \eta_p^2 = 0,003$ ).

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(5,1205) = 44,6, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,17$ ), der diastolische Blutdruck nahm unabhängig von Gruppe und Bedingung während des Testzeitraumes zu (vgl. Abbildung 7 und 8).

Zudem ergab sich eine signifikante Interaktion Zeit \* Bedingung ( $F(16,1205) = 2,9, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,37$ ) mit einem höheren Anstieg der diastolischen Blutdruckwerte innerhalb der DCS-Bedingung (vgl. Abbildung 7).

Eine Analyse der Innersubjektkontraste der Messzeitpunkte ergab signifikante Anstiege des diastolischen Blutdrucks zwischen 60 und 120 Minuten ( $F(1,224) = 9,2, p = 0,03, \eta_p^2 = 0,04$ ), zwischen 240 und 300 Minuten ( $F(1,224) = 25,2, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,1$ ) sowie zwischen 300 und 360 Minuten ( $F(1,224) = 11,1, p = 0,001, \eta_p^2 = 0,05$ ).

Darüber hinaus ergaben sich keine weiteren statistisch signifikanten Interaktionen.

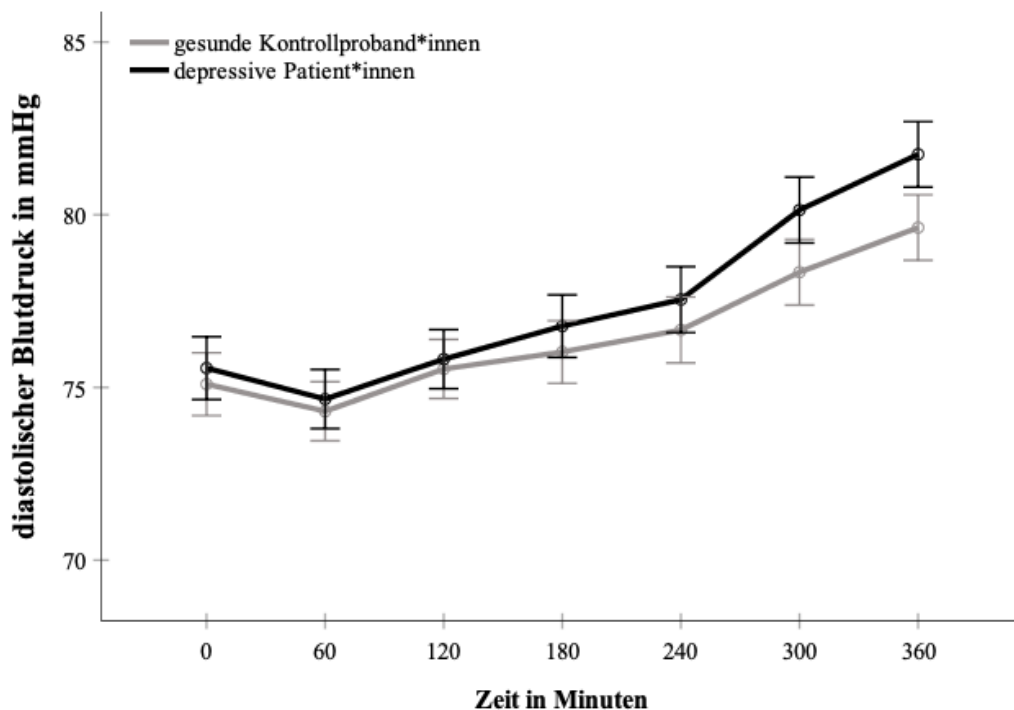


Abbildung 7: diastolischer Blutdruck in mmHg nach Gruppe; Fehlerbalken +1 Standardfehler

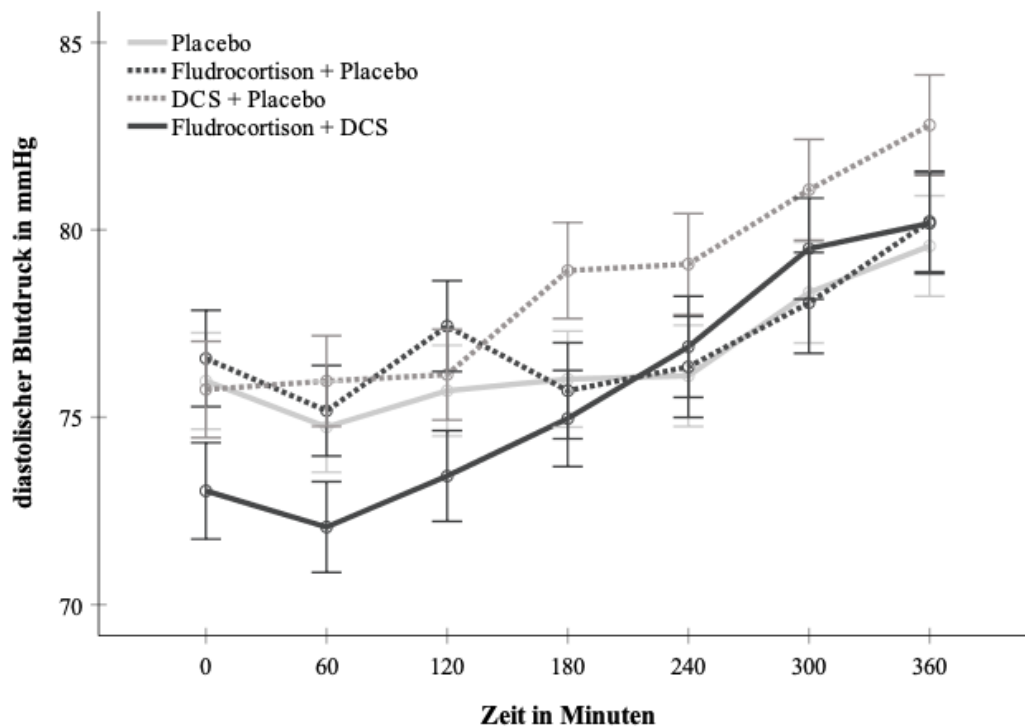


Abbildung 8: diastolischer Blutdruck in mmHg nach Behandlungsbedingung; Fehlerbalken +1 Standardfehler

### 3.2.3 Herzfrequenz

Bei der Analyse der Herzfrequenz zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Bedingung ( $F(3,224) = 1,9, p = 0,13, \eta_p^2 = 0,03$ ).

Dahingehen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ( $F(1,224) = 15,4, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,06$ ) mit höheren Pulswerten innerhalb der Patientengruppe (siehe Abbildung 9).

Zudem ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(4,1025) = 188,5, p < 0,992, \eta_p^2 = 0,46$ ), die Herzfrequenz sank während des Testzeitraums (vgl. Abbildung 9 und 10).

Eine Analyse der Innersubjektkontraste der Messzeitpunkte ergab signifikante Abfälle der Herzfrequenz zwischen 0 und 60 Minuten ( $F(1,224) = 212,1, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,5$ ), zwischen 60 und 120 Minuten ( $F(1,224) = 79,5, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,26$ ) sowie zwischen 120 und 180 Minuten ( $F(1,224) = 36,5, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,14$ ).

Desweiteren fand sich eine signifikante Interaktion Gruppe \* Bedingung ( $F(3,224) = 2,9, p < 0,05, \eta_p^2 = 0,04$ ), innerhalb der Fludrocortison-Bedingung wies die Patient\*innengruppe höhere Herzfrequenzwerte als die Kontrollgruppe auf (vgl. Abbildung 11).

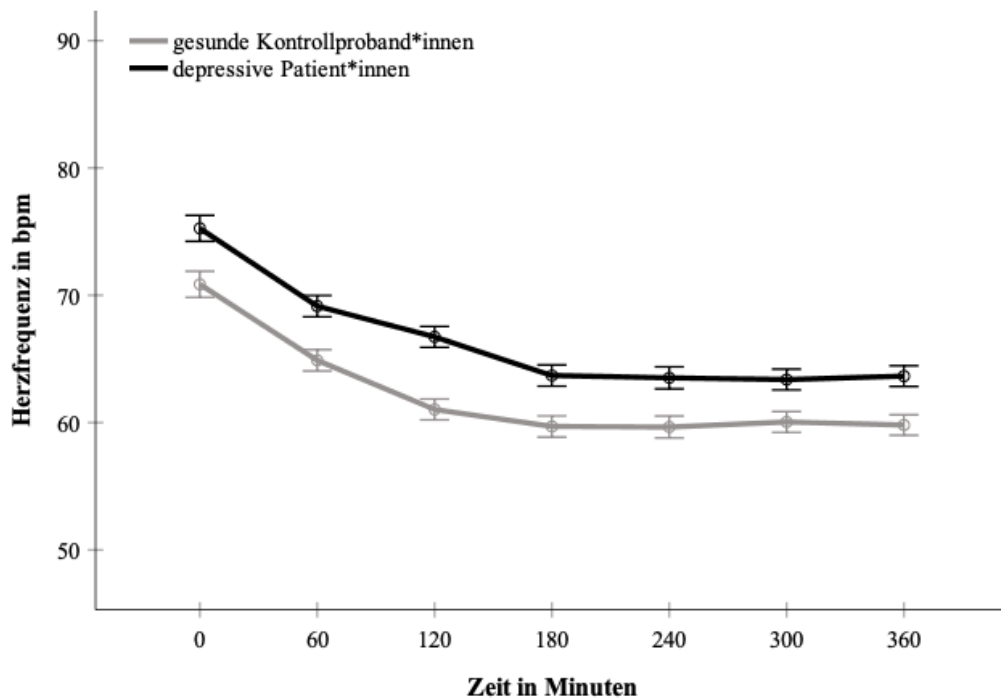


Abbildung 9: Herzfrequenz in bpm nach Gruppe; Fehlerbalken +/- 1 Standardfehler; bpm = beats per minute (Schläge pro Minute)

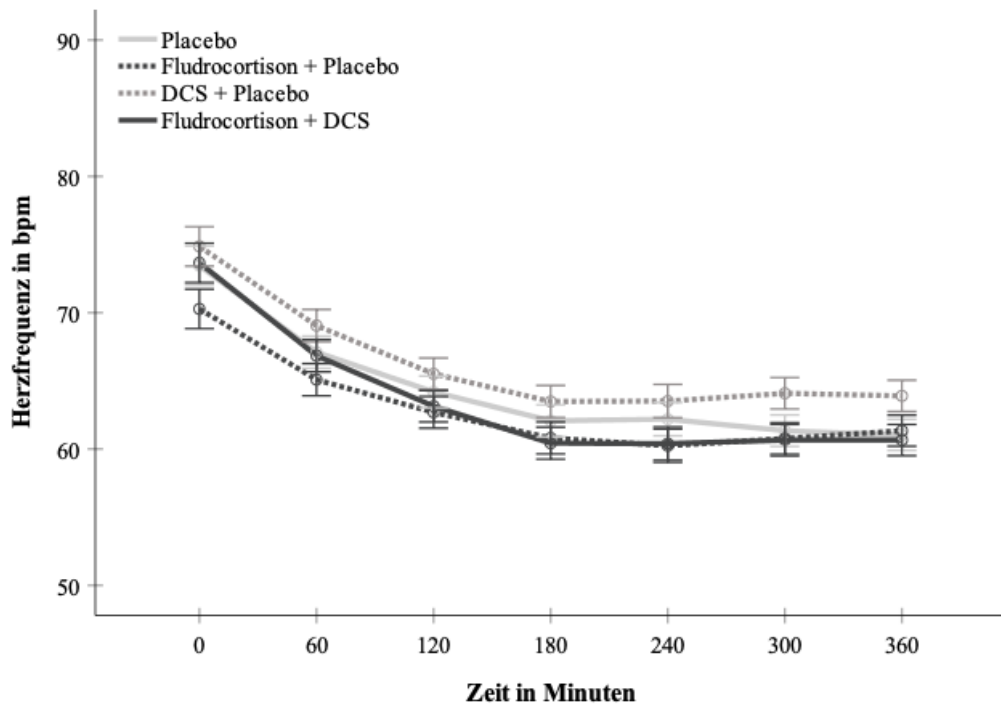


Abbildung 10: Herzfrequenz in bpm nach Behandlungsbedingung; Fehlerbalken +/- 1 Standardfehler; bpm = beats per minute (Schläge pro Minute)

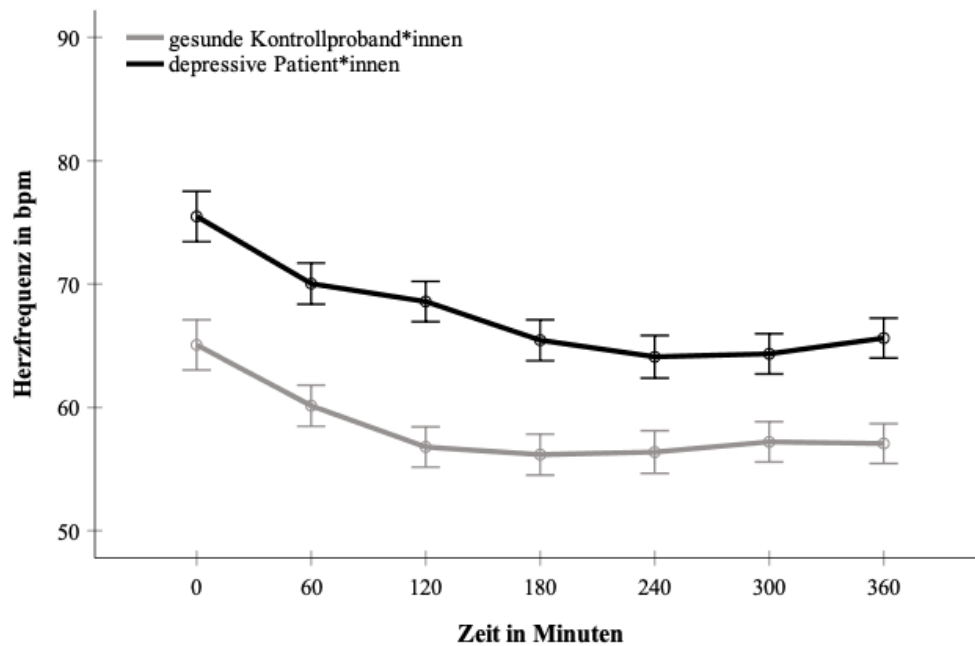


Abbildung 11: Herzfrequenz nach Gruppe innerhalb der Fludrocortison-Bedingung; Fehlerbalken  $\pm 1$  Standardfehler; bpm = beats per minute (Schläge pro Minute)

### 3.3.4 Cortisol

Aufgrund von fehlenden Werten wurden die laborchemischen Daten zweier Patient\*innen, von denen sich eine\*r in der Fludrocortison- und eine\*r in der Placebobedingung befand, von der Cortisolanalyse ausgeschlossen.

Im Falle einzelner fehlender Cortisolwerte wurde der fehlende Wert durch den Mittelwert des vorherigen und des nachfolgenden Messwerts ersetzt um einen Datenverlust zu vermeiden.

Die Analyse des Cortisols im Speichel zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Bedingung ( $F(3,222) = 4,8, p < 0,01, \eta_p^2 = 0,06$ ) mit niedrigeren Cortisolkonzentrationen innerhalb der beiden Fludrocortison-Bedingungen (vgl. Abbildungen 12 und 13).

Zudem fand sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ( $F(1,222) = 4,0, p < 0,05, \eta_p^2 = 0,02$ ) mit höheren Cortisolspiegeln innerhalb der Patient\*innengruppe (vgl. Abbildung 11) und ein signifikanter Haupteffekt der Zeit ( $F(3,696) = 266,2, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,55$ ) mit einem Abfall der Cortisolkonzentration während des Testzeitraumes (vgl. Abbildung 11).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Interaktion Bedingung \* Zeit

( $F(9,696) = 11,0, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,13$ ) mit einem stärkeren Abfall der Cortisolkonzentration

innerhalb der beiden Fludrocortison-Bedingungen während des Testzeitraumes (vgl. Abbildungen 12 und 13).

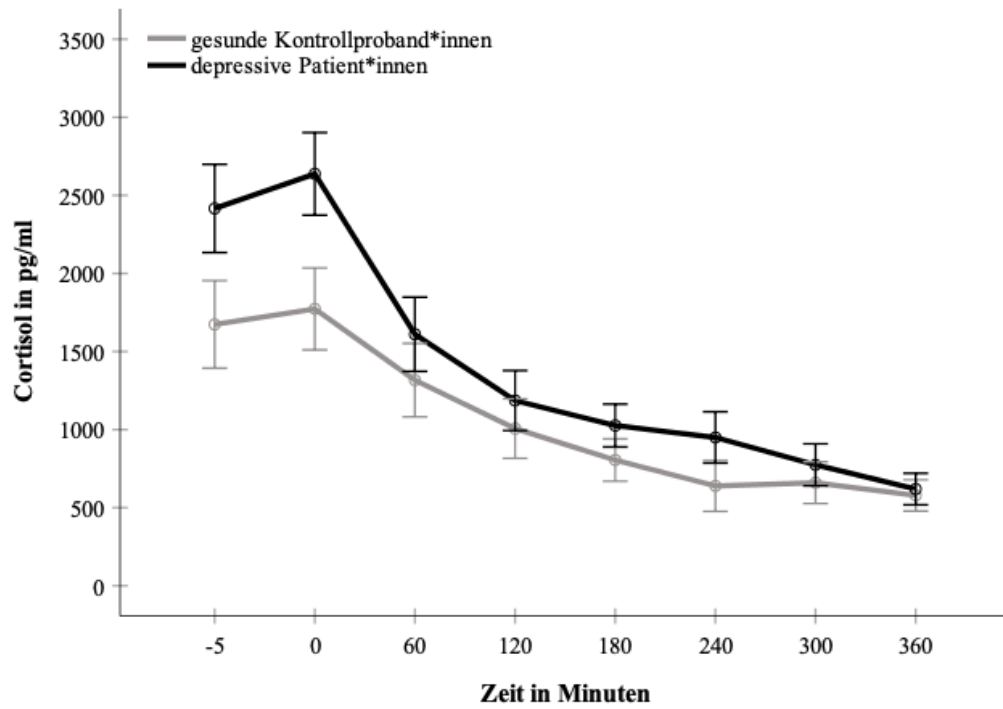


Abbildung 12: Cortisol im Speichel in pg/ml nach Gruppen, Fehlerbalken +/- 1 SE

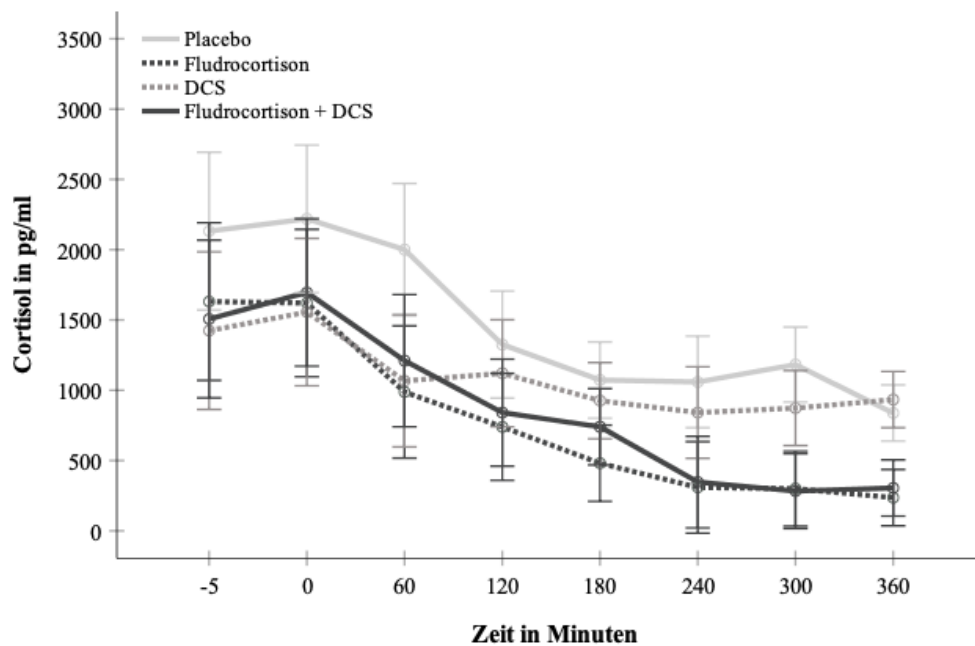


Abbildung 13: Cortisol im Speichel in pg/mL nach Behandlungsbedingungen innerhalb der Kontrollgruppe, Fehlerbalken +/- 1 SE

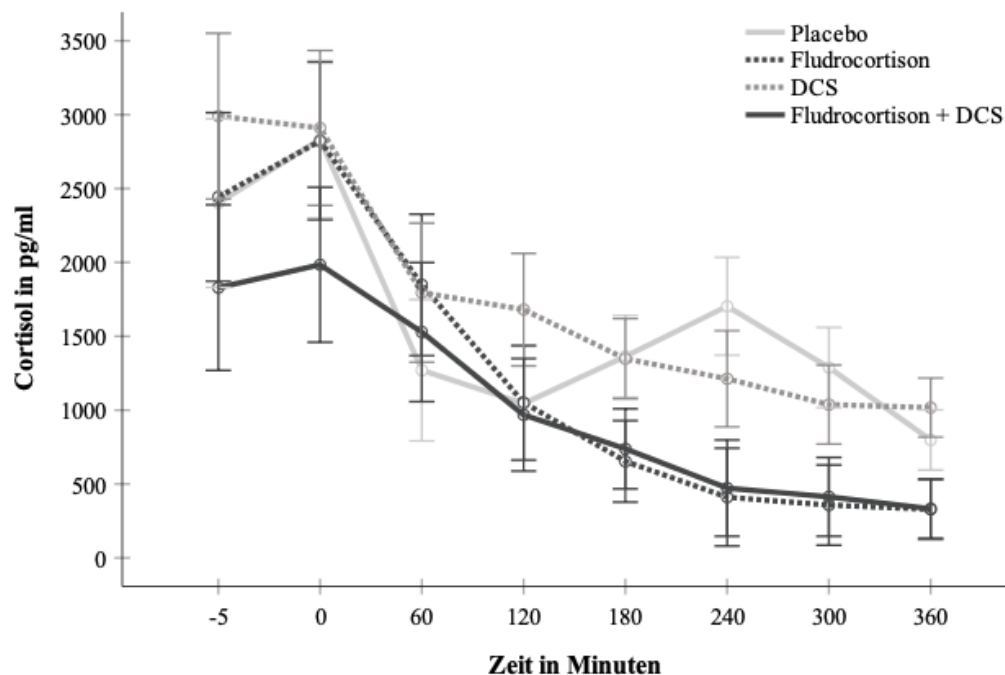


Abbildung 14: Cortisol im Speichel in pg/ml nach Behandlungsbedingungen innerhalb der Patient\*innengruppe, Fehlerbalken  $\pm$  1 SE

### 3.3 Aufmerksamkeitsverzerrung

In die Analyse einbezogen wurden nur die Reaktionszeiten bei korrekter Antwort. Reaktionszeiten, die kürzer als 100 ms (Erwartungsfehler) und länger als 1500 ms (mangelnde Konzentration) waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Bei der Analyse des ABI zeigte sich weder ein signifikanter Haupteffekt der MR-Stimulation mit Fludrocortison ( $F(1,224) = 0,01, p = 0,91, \eta_p^2 < 0,001$ ) noch signifikanter Haupteffekt einer NMDA-R-Stimulation mit DCS ( $F(1,224) = 0,88, p = 0,35, \eta_p^2 = 0,004$ ) (vgl. Abbildungen 15 und 16), weder eine MR-Stimulation noch eine NMDA-R-Stimulation hatte somit einen signifikanten Einfluss auf die Aufmerksamkeitsverzerrung.

Zudem fand sich keine relevante Interaktion Fludrocortison \* DCS ( $F(1,224) = 1,45, p = 0,66, \eta_p^2 = 0,006$ ).

Es zeigte sich außerdem kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ( $F(1,224) = 0,001, p = 0,98, \eta_p^2 < 0,001$ ), es konnte also kein signifikanter Unterschied in der Aufmerksamkeitsverzerrung zwischen den depressiven Patient\*innen und den gesunden Proband\*innen gefunden werden (vgl. Abbildung 14).

Es fanden sich keine weiteren statistisch signifikanten Interaktionen (alle  $p > 0,05$ ).



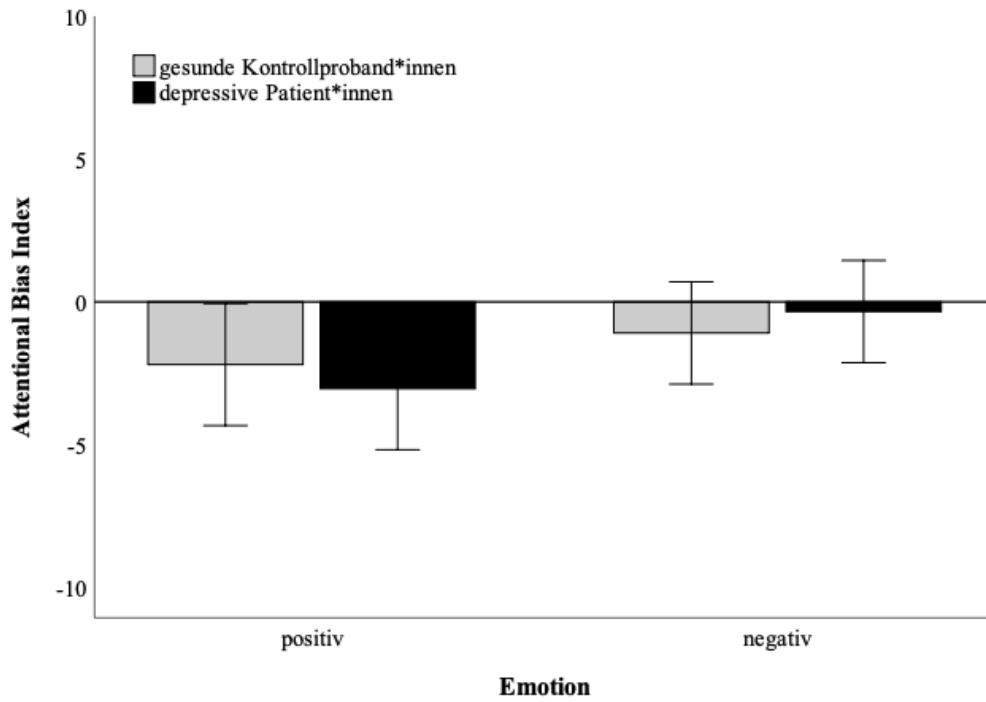


Abbildung 15: Attentional Bias Index (ABI) nach Emotion und Gruppen; Fehlerbalken  $\pm 1$  SE

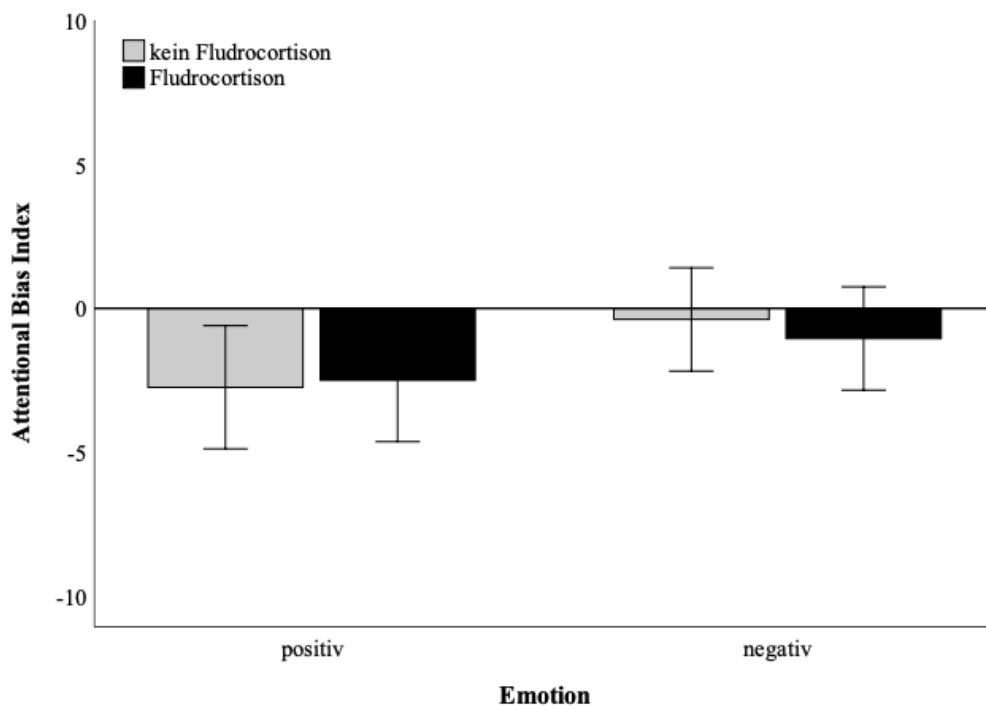


Abbildung 16: Attentional Bias Index nach Emotion und Fludrocortison ja/nein, Fehlerbalken  $\pm 1$  SE

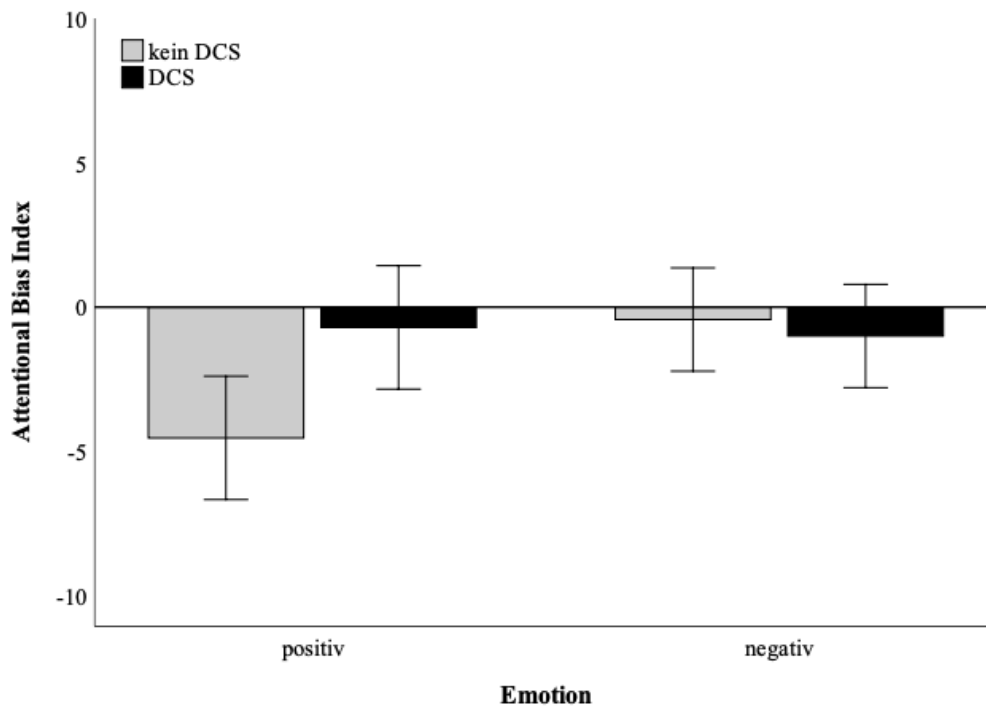


Abbildung 17: Attentional Bias Index nach Emotion und DCS ja/nein, Fehlerbalken  $\pm 1$  SE

## 4. Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und mit dem Blick auf die in 1.5 formulierten Hypothesen und den Ergebnissen der bisher vorliegenden Literatur diskutiert.

Es wird außerdem auf Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie eingegangen und ein Ausblick gegeben.

### 4.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer MR-Stimulation mit Fludrocortison, den Einfluss einer NMDA-R-Stimulation mit DCS sowie einer einer kombinierten MR-Stimulation und NMDA-R-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen zu untersuchen.

Dazu wurden einerseits das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsverzerrung und andererseits die Richtung der Aufmerksamkeitsverzerrung, also in Richtung positiv- oder negativ-emotionaler Stimuli im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma untersucht.

Die Auswertung des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma zeigte weder einen Effekt einer MR-

Stimulation mit Fludrocortison noch einen Effekt einer NMDAR-Stimulation mit DCS auf die Aufmerksamkeitsverzerrung. Auch eine kombinierte Gabe von Fludrocortison und DCS hatte keinen signifikanten Effekt.

Zudem zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der Gruppe auf die Aufmerksamkeitsverzerrung, depressive Patient\*innen wiesen also anders als erwartet im Vergleich zu den gesunden Kontrollproband\*innen keine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli auf.

Außerdem wurden die psychophysiologischen Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Cortisolkonzentration im Speichel analysiert.

Hier zeigte sich ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Laufe des Testzeitraumes sowie ein Abfall der Herzfrequenz. Die Gruppe der depressiven Patient\*innen wies signifikant höhere Herzfrequenzwerte auf als die Proband\*innen der Kontrollgruppe. Die Cortisolkonzentration im Speichel nahm während des Testzeitraumes ebenfalls ab. Die Gruppe der depressiven Patient\*innen wies zudem signifikant höhere Cortisolwerte als die Proband\*innen der Kontrollgruppe auf.

Die Gabe von Fludrocortison führte innerhalb beider Fludrocortison-enthaltender Bedingungen zu einem signifikanten Abfall der Cortisolkonzentration.

Wie die Ergebnisse der Analyse der Aufmerksamkeitsverzerrung sowie der psychophysiologischen Parameter interpretiert werden können, soll im Folgenden dargestellt werden.

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

Die Hypothese I: *Depressive Patient\*innen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollproband\*innen eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma, auf* ließ sich nicht bestätigen. Dies steht im Kontrast zu bekannten kognitiven Modellen der Depression, die besagen, dass stimmungskongruente, kognitive Verzerrungen einen maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Erkrankungen haben (Beck, 1967, 1987).

Die aktuelle Forschungslage stützt das kognitive Modell von Beck (1967); (Beck, 1976) in Bezug auf das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli weitestgehend: Eine Metaanalyse von Peckham et al. (2010) kam zu dem Ergebnis, dass depressive Patient\*innen sowohl signifikante Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung

negativ-emotionaler Stimuli als auch eine signifikante Aufmerksamkeitsverzerrung weg von positiven Stimuli aufweisen.

Nichtsdestotrotz gibt es auch hier abweichende Ergebnisse (Cheng et al., 2015), sodass sich die Frage stellt, wie sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären lassen.

Zur Quantifizierung einer Aufmerksamkeitsverzerrung existieren eine Vielzahl von Paradigmen, dazu gehört neben dem in der vorliegenden Studie verwendeten Emotionalen Dot-Probe-Paradigma in erster Linie der Emotionale Stroop-Task (Williams et al., 1996), aber auch Eye-Tracking-Experimente finden gelegentlich Anwendung (Lu et al., 2017; Peckham et al., 2010).

Der Emotionale Stroop-Task besteht aus einer Folge von emotional-aufgeladenen Wörtern, deren Farben die Teilnehmer\*innen benennen sollen. Eine verlängerte Latenz bis zur korrekten Nennung der Farbe weist hier auf eine Verzerrung der Aufmerksamkeit in Richtung des jeweiligen emotionalen Stimulus hin (Williams et al., 1996).

Im Gegensatz zum Emotionalen Dot-Probe-Paradigma, bei dem zwei Stimuli simultan präsentiert werden, wird im Emotionalen Stroop-Task jeweils nur ein Stimulus gezeigt. In der vorliegenden Studie wurde eine nonverbale Variante des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma verwendet, es existiert aber auch eine verbale Version des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma, welches ähnlich wie der Stroop-Task emotional-aufgeladene Wörter verwendet.

Während alle dieser Paradigmen regelhaft verwendet werden, ist unklar, inwiefern sie sich in Bezug auf die Detektion einer vorliegenden Aufmerksamkeitsverzerrung unterscheiden und inwiefern sich ihre Ergebnisse miteinander vergleichen lassen.

Peckham et al. (2010) fanden in einer Metaanalyse, dass die Effektstärke bei Verwendung des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma über der Effektstärke bei Verwendung des Emotionalen Stroop-Tasks liegt und auch Morrison & O'Connor (2008) argumentieren, dass das Emotionale Dot-Probe-Paradigma in der Detektion einer Aufmerksamkeitsverzerrung dem Stroop-Task überlegen ist, da im Emotionalen Stroop-Task unklar bleibt, ob die Antwortlatenz der Verzerrung der Aufmerksamkeit hin zu dem negativ-emotionalen Stimulus oder dem Versuch einer Unterdrückung ebendieses Stimulus geschuldet ist.

Ein weiterer wichtiger Faktor für das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsverzerrung scheint der Zeitpunkt der Messung nach Präsentation der jeweiligen Stimuli zu sein. In der vorliegenden Studie wurden Reaktionszeiten von weniger als 100 ms und mehr als 1500 ms von der Analyse ausgeschlossen. Trapp et al. (2018) betrachteten den ABI jeweils nach 100 ms und 500 ms nach Präsentation des Stimulus: Während sie nach 100 ms eine frühe

Aufmerksamkeitsverzerrung sowohl in Richtung negativ-emotionaler Stimuli als auch in Richtung positiv-emotionaler Stimuli verzeichnen konnten, war diese Verzerrung beim zweiten Messpunkt signifikant geringer ausgeprägt. Auch Ao et al. (2020) fanden bereits nach 100 ms eine signifikante Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli.

Im Gegensatz dazu fanden Gotlib et al. (2004) auch noch nach 1000 ms eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli, in diesem Falle trauriger Gesichter und auch eine Metaanalyse von Peckham et al. (2010) fand keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Stimuluspräsentation von 500 ms und 1000 ms in Bezug auf die Aufmerksamkeitsverzerrung.

Es wird allerdings diskutiert, ob eine späte Messung nach 1000 ms oder mehr nicht eine Aufmerksamkeitsverzerrung im Sinne einer unwillkürlichen, initialen Orientierung der Aufmerksamkeit, sondern viel mehr eine Beeinträchtigung des Lösens der Aufmerksamkeit vom Stimulus misst (Ao et al., 2020).

Letztlich scheint die Ausprägung der depressiven Symptomatik eine wichtige Rolle zu spielen: je schwerer die depressive Symptomatik, desto ausgeprägter die Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli (Baert, De Raedt & Koster, 2010; Duque & Vazquez, 2015; Trapp et al., 2018).

Die Patient\*innen unserer Patient\*innengruppe erreichten im Mittelwert 25,7 Punkte (SD 8,3) im BDI-II und 21,5 Punkte (SD 3,4) im HAM-D, was gemäß der jeweiligen Skala jeweils einer mittelgradig ausgeprägten Depression entspricht.

Pratt et al. (2011) konnten in einer Querschnittsstudie zeigen, dass knapp 40% der US-amerikanischen Patient\*innen mit schwerer depressiver Symptomatik eine antidepressive Medikation einnahmen, während es unter den Patient\*innen mit milder depressiver Symptomatik nur knapp 20% waren.

Somit wäre es einerseits denkbar, dass der im Durchschnitt mittelgradige Schweregrad der Depression in unserer Kohorte depressiver Patient\*innen einerseits einen Einfluss auf das Fehlen einer Aufmerksamkeitsverzerrung hat und andererseits das Ausschlusskriterium „Einnahme antidepressiver Medikation“ Patient\*innen mit schwergradiger Depression ausschließt.

Nichtsdestotrotz ist dieses Ausschlusskriterium als sinnvoll zu erachten, da der Einfluss antidepressiver Medikation auf Aufmerksamkeitsverzerrung nicht vollends geklärt ist: Insbesondere die Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer scheint bei gesunden Proband\*innen mit einer Aufmerksamkeitsverzerrung einerseits in Richtung

positiv-emotionaler Inhalte (Browning, M. et al., 2007; Zhang et al., 2020) und andererseits weg von ängstlichen Gesichtern assoziiert zu sein (Murphy et al., 2009), sodass der Einschluss von Patient\*innen unter antidepressiver Medikation das Ergebnis verändern könnte.

In einer Vielzahl von Studien wurde zudem nicht erhoben, ob die Patient\*innen eine antidepressive Medikation einnahmen, sodass ebenfalls denkbar erscheint, dass vorherige Ergebnisse durch die Einnahme antidepressiver Medikation beeinflusst wurden.

Abschließend lässt sich sagen, dass bei Betrachtung von Becks kognitiver Theorie der Depression eine Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte einleuchtend erscheint und auch weitestgehend von der aktuellen Studienlage unterstützt wird. Nichtsdestotrotz finden sich neben dieser Studie auch eine Reihe divergierender Ergebnisse, zu diesen zählt auch die vorliegende Studie. Als Erklärung hierfür kommen einige Faktoren wie das verwendete Paradigma, der Messzeitpunkt, Defizite im Studiendesign (siehe 4.4) und der Schweregrad der depressiven Symptomatik in Frage. Letztlich scheint nichtsdestotrotz möglich, dass es weitere, bisher nicht identifizierte Faktoren gibt, die sich auf das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsverzerrung auswirken.

*Die Hypothese II: Eine Einmalgabe von Fludrocortison führt im Vergleich zu einer Einmalgabe von Placebo in der Gruppe depressiver Patient\*innen zu einer verminderten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma konnte ebenfalls nicht bestätigt werden.*

Meines Wissens nach ist dies die erste Studie, die die Effekte einer MR-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen untersucht.

Schultebrucks et al. (2016) hingegen untersuchten den Einfluss einer MR-Stimulation mit einer Einmalgabe von Fludrocortison auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei gesunden Proband\*innen und fanden innerhalb der Fludrocortisonbedingung eine signifikante Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli.

Interessanterweise zeigte sich auch in unserer Gruppe gesunder Kontrollproband\*innen kein signifikanter Einfluss einer MR-Stimulation auf die Aufmerksamkeitsverzerrung, sodass sich nun die Frage stellt, wie sich diese abweichenden Ergebnisse erklären lassen.

Einen Erklärungsversuch stellt die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation dar. Während Schultebrucks et al. (2016) ausschließlich junge, gesunde Proband\*innen (Durchschnittsalter 23,9 Jahre, SD 3,3 Jahre) mit gleicher Geschlechterverteilung und hohem

Bildungsgrad untersuchten, wurden in der vorliegenden Studie sowohl depressive Patient\*innen als auch gesunde Kontrollproband\*innen unterschiedlicher Altersgruppen (Durchschnittsalter 34,7 Jahre, SD 13,3 Jahre (depressive Patient\*innen) beziehungsweise 34,9 Jahre, SD 13,2 Jahre (gesunde Kontrollproband\*innen)) und Bildungsgrade untersucht. Zudem waren die Teilnehmer\*innen der vorliegenden Studie größtenteils (78%) Frauen. Eine Meta-Analyse zu Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Erkrankungen von Peckham et al. (2010) fand keinen Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen, sodass der höhere Frauenanteil und der geringe Altersunterschied vermutlich als potenzielle Störfaktoren zu vernachlässigen sind.

Nichtsdestotrotz unterscheidet sich das Proband\*innenkollektiv grundlegend, da in der vorliegenden Studie sowohl depressive Patient\*innen als auch gesunde Kontrollproband\*innen untersucht wurden. Eine Dysregulation der HPA-Achse bei Depressionen wurden bereits häufig beschrieben und beeinflusst sowohl den circadianen Rhythmus als auch die Feedbackmechanismen (vgl. Kapitel 1.2.4). Auch in der vorliegenden Studie wiesen die Proband\*innen der Patient\*innengruppe signifikant höhere Cortisolspiegel auf als die Proband\*innen der Kontrollgruppe.

Somit stellt sich die Frage, ob diese Veränderungen eine Rolle in Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie spielen könnten.

Fludrocortison führt über negatives Feedback zu einer Suppression der endogenen Cortisolsekretion, dies war auch in der vorliegenden Studie zu beobachten (siehe Kapitel 3.3.4), allerdings fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Ausmaß der Suppression zwischen Patient\*innen und Kontrollproband\*innen.

Es scheint zudem eine Assoziation zwischen erhöhten Cortisolspiegeln und einer vermehrten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli zu bestehen (Putman & Roelofs, 2011; Roelofs et al., 2007; Tsumura & Shimada, 2012), außerdem scheint möglich, dass aufgrund der veränderten Expressionsmuster und möglicherweise auch der veränderten Funktion depressive Patient\*innen anders auf eine MR-Stimulation reagieren als gesunde Proband\*innen. In dieser Studie waren allerdings keine Unterschiede in der Aufmerksamkeitsverzerrung zwischen den Proband\*innen der Patient\*innengruppe und denen der Kontrollgruppe messbar, sodass keine Hinweise darauf gefunden wurden, dass trotz der Hinweise auf eine Dysregulation der HPA-Achse in Form von signifikant erhöhten Cortisolspiegeln in der Patient\*innengruppe die Funktion des MR in unserer Kohorte depressiver Patient\*innen beeinträchtigt ist.

Letztlich lässt sich der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme von Fludrocortison und der Durchführung des Emotionalen Dot-Probe-Paradigma diskutieren. Fludrocortison wird, wie in 1.2.3 dargestellt, schnell resorbiert, im Plasma hydrolysiert und führt über negatives Feedback zu einer Suppression der endogenen Cortisolsekretion, dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall (siehe Kapitel 3.3.4).

In dieser Studie wurden 0,4 mg Fludrocortison oral verabreicht und die psychometrische Testung vier Stunden nach der Einnahme durchgeführt. Die maximale Plasmakonzentration wird bei oraler Einnahme allerdings bereits etwa nach 90 bis 120 Minuten erreicht (Quinkler et al., 2015).

Betrachtet man dies nun in Zusammenschau mit den unterschiedlichen Affinitäten von GR und MR zu ihrem Liganden Cortisol lässt sich feststellen, dass bei abnehmender Cortisolkonzentration im Laufe des Testzeitraumes die Rezeptorsättigung des GR aufgrund seiner geringeren Affinität schneller abfallen wird als die Rezeptorsättigung des MR (De Kloet et al., 2005; Karamouzis et al., 2013). Wie bereits in Kapitel 1.4.3 dargestellt, spielt insbesondere der membranständige MR, welcher schnelle, nicht-genomische Effekte vermittelt, bei Aufmerksamkeit und initialer kognitiver Verarbeitung eine Rolle. Somit ist denkbar, dass aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen Einnahme von Fludrocortison und der Messung der Aufmerksamkeitsverzerrung die schnellen, nicht-genomischen Effekte nicht erfasst wurden.

Auch in der oben genannten Studie von Schultebrucks et al. (2016) absolvierten die Proband\*innen das Emotionale Dot-Probe-Paradigma zwei Stunden nach der Einnahme von Fludrocortison und auch Otte, Wingenfeld, Kuehl, Richter, et al. (2015) entschieden sich für ein Zeitfenster von 90 Minuten und fanden eine signifikante Verbesserung von Exekutivfunktionen und verbalem Gedächtnis bei älteren depressiven Patient\*innen.

Somit liegt nahe, dass das Ergebnis der vorliegenden Studie wenigstens zu Teilen durch die zeitliche Latenz zwischen Einnahme der Studienmedikation und Durchführung der Messung bedingt ist, möglicherweise spielen auch Veränderungen der HPA-Achse und ihrer Rezeptoren, darunter der MR, ebenfalls eine Rolle. Letztlich scheint ebenfalls denkbar, dass der MR in Bezug auf die initiale Lenkung der Aufmerksamkeit eine untergeordnete Rolle spielt und in erster Linie höhere kognitive Funktionen zu beeinflussen vermag.

*Die Hypothese III: Eine kombinierte Einmalgabe von Fludrocortison und D-Cycloserin führt im Vergleich zu einer Einmalgabe von D-Cycloserin, einer Einmalgabe von Fludrocortison sowie einer Gabe von Placebo in der Gruppe depressiver Patient\*innen zu einer*



*verminderten Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Inhalte, gemessen mit dem Attentional Bias Index im Emotionalen Dot-Probe-Paradigma* ließ sich ebenfalls nicht bestätigen.

Meines Wissens nach gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine Studie, die den Einfluss einer NMDA-R-Stimulation oder einer kombinierten MR und NMDA-R-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung untersucht hat.

Allerdings existieren eine Vielzahl von Studien, die sich mit den positiven Effekten einer NMDA-R-Stimulation mit DCS auf kognitive Funktionen wie beschäftigen (siehe Kapitel 1.4.4), daher stellt sich die Frage, warum sich die positiven Wirkungen von DCS auf Lernprozesse und Gedächtniskonsolidierung (Kalisch et al., 2009; Kuriyama et al., 2011) nicht auf die Aufmerksamkeit ausweiten lassen.

Eine aktuelle Studie von Chen et al. (2020) beschäftigte sich mit dem Einfluss einer NMDA-R-Stimulation auf unter anderem Aufmerksamkeitsverzerrung bei gesunden Proband\*innen und verwendeten ebenfalls eine Dosierung von 250 mg DCS. Während die Einmalgabe von DCS einen positiven Einfluss auf das emotionale Gedächtnis und den Abruf positiver emotionaler Erinnerungen hatte, wurde kein Effekt auf die Performance im Facial Dot-Probe-Paradigma gefunden.

Somit scheint anhand der bisherigen Ergebnisse denkbar, dass DCS in erster Linie höhere kognitive Prozesse wie Lernen, Gedächtnis oder Exekutivfunktionen positiv beeinflussen kann und wenig Einfluss auf die initiale Lenkung der unwillkürlichen Aufmerksamkeit hat. Neben DCS sind weitere NMDA-R-Modulatoren Gegenstand intensiver Forschung, zu den am besten untersuchten NMDA-R-Modulatoren gehört der NDMA-R-Antagonist Ketamin. Eine von Reed et al. (2018) durchgeführte fMRT-Untersuchung zum Einfluss einer Einmalgabe von Ketamin fand bei depressiven Patient\*innen während der Durchführung eines Emotionalen Dot-Probe-Paradigma ein ähnliches Aktivitätsmuster wie bei gesunden Kontrollproband\*innen nach Placebogabe. Somit scheint denkbar, dass die vielfach beschriebene antidepressive Wirkung von Ketamin wenigstens zu Teilen durch eine Normalisierung veränderter kognitiver Funktionen bei Depressionen bedingt ist (Reed et al., 2018) und im Gegensatz zu DCS auch die Aufmerksamkeit beeinflussen kann.

Zudem lässt sich die Dosierung von DCS diskutieren. Die für diese Studie gewählte Dosierung von DCS liegt mit 250 mg über der häufig postulierten Grenze für ausschließlichen NMDA-R-Agonismus von 100 mg (Millan, 2002). Gleichzeitig liegt sie unter der Dosierung von 1000 mg, die von Heresco-Levy et al. (2013) erfolgreich als add-on zu antidepressiver Medikation bei depressiven Patient\*innen verwendet wurde.

In Zusammenschau der Ergebnisse stellt sich somit die Frage, ob möglicherweise eine höhere Dosierung von DCS in dieser Studie zu einem anderen Ergebnis hätte führen können und ob die beschriebenen, vielversprechenden Ergebnisse durch die, in höheren Dosierungen antagonistische, Wirkung von DCS am NMDA-R bedingt sein könnten.

Sowohl Wilhelm et al. (2008) als auch Kushner et al. (2007) 125 mg verabreichten niedrige Dosierungen von DCS (100 mg bzw. 125 mg) als Augmentation einer Verhaltenstherapie bei Patient\*innen mit einer Zwangsstörung und fanden eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik dieses Patientenkollektivs (Kim et al., 2016).

Somit bleibt weiterhin unklar, ob die von (Heresco-Levy et al., 2013) beschriebene antidepressive Wirkung von DCS ausschließlich durch einen NMDA-R-Antagonismus bedingt ist, oder ob auch der NMDA-R-Agonismus in niedrigeren Dosierungen antidepressives Potenzial hat und ob sich diese Effekte bei einer optimalen Dosierung möglicherweise kombinieren lassen.

Daher sollten weitere Untersuchungen zum Einfluss einer NMDA-R-Modulation auf kognitive Funktionen bei Depressionen bestenfalls verschiedene Dosierungen von DCS untersuchen und neben der allgemeinen depressiven Symptomatik auch spezifische kognitive Funktionen prüfen um den Zusammenhang zwischen der antidepressiven Wirkung einerseits und dem Einfluss auf die kognitiven Funktionen andererseits weiter zu entschlüsseln.

#### 4.4. Diskussion der Stärken und Limitationen

Im Folgenden sollen die Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie diskutiert werden.

Als Stärke lässt sich zunächst das Studiendesign herausstellen. Durch das doppelblinde Placebo-kontrollierte Design konnten Störfaktoren wie Erwartungen von sowohl Untersucher\*innen als auch Studienteilnehmer\*innen ausgeschlossen werden.

Durch die Randomisierung wurden die Studienteilnehmer\*innen zufällig einer Bedingung zugeordnet, was die Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Gruppenzusammensetzungen minimieren und die Validität steigern kann. Die Teilnehmer\*innen der Patient\*innen- und der Kontrollgruppe wurden zudem nach Alter, Geschlecht, Schulbildung in Jahren und der Einnahme oraler Kontrazeptiva gematcht, sodass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorlagen (siehe Tabelle 8).

Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie sind die exakt definierten Ein- und Ausschlusskriterien, sowohl für die Patient\*innen- als auch für die Kontrollgruppe. Zum einen konnte somit der Einfluss Störfaktoren wie die Einnahme psychotroper Substanzen oder

Medikamente minimiert werden, zum anderen konnte durch die Nutzung verschiedener diagnostischer Instrumente wie BDI-II, HAM-D und SKID die Diagnose einer Depression gestellt, beziehungsweise verifiziert werden. Insbesondere das Ausschlusskriterium „Einnahme antidepressiver Medikation“ ist ein wichtiges Merkmal der vorliegenden Studie. Die Testung wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, jede\*r Proband\*in wurde, im gleichen Testraum zur gleichen Zeit unter gleichen Rahmenbedingungen und Messinstrumenten getestet, sodass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unterschiedlicher exogener Störfaktoren bei den Testungen gesenkt werden konnte.

Durch die Erfassung der psychophysiologischen Parameter wie Blutdruck, Puls und Cortisolkonzentration im Speichel konnte anhand der abfallenden Cortisolkonzentration im Speichel eine Manipulationskontrolle durchgeführt werden. In beiden Fludrocortison-enthaltenden Bedingungen (also Fludrocortison und Fludrocortison und DCS) erfolgte durch die Gabe von Fludrocortison eine Suppression der endogenen Cortisolsekretion (siehe Abbildung 14), ab 120 Minuten nach Einnahme der jeweiligen Medikation wiesen die Probanden der Fludrocortisonbedingung signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen im Speichel auf.

Wie bereits in Kapitel 4.3 dargestellt, stellt die Wahl des geeigneten Paradigma für die Messung einer Aufmerksamkeitsverzerrung ebenfalls eine Herausforderung dar. Die vorliegende Studie nutzte das Emotionale Dot-Probe-Paradigma, was allgemein als Goldstandard für die Messung einer Aufmerksamkeitsverzerrung gilt (Peckham et al., 2010). Während die Studie wie im Vorherigen dargestellt, viele Stärken aufweist, lassen sich jedoch auch einige Limitationen des Studiendesigns herausstellen.

Zuerst ist es wichtig zu erwähnen, dass die Studienpopulation der vorliegenden Studie relativ jung (Durchschnittsalter 34,7 Jahre, SD 13,3 Jahre (depressive Patient\*innen) beziehungsweise 34,9 Jahre, SD 13,2 Jahre) war und es sich um eine monozentrische Studie handelt. Somit lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur begrenzt auf die Gesamtpopulation übertragen.

Eine weitere Limitation stellt der mögliche Einfluss von weiteren, nicht gemessenen Hormonen wie Stress- und Sexualhormonen dar.

Während zwar darauf geachtet wurde, dass zwischen Patient\*innen und Kontrollproband\*innen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva vorlagen, wurde die Zyklusphase, in der sich die Teilnehmer\*innen während der Testung befanden, nicht berücksichtigt.

Während der zweiten Hälfte des weiblichen Zyklus wird vermehrt Progesteron, ein Sexualhormon und potenter MR-Agonist ausgeschüttet (Quinkler et al., 2002). Nachdem in Kapitel 1.4.3 die Zusammenhänge zwischen MR und Aufmerksamkeit beziehungsweise Aufmerksamkeitsverzerrung dargestellt wurden, stellt sich nun die Frage, inwiefern Progesteron als MR-Agonist ebenfalls in der Lage ist, kognitive Funktionen zu beeinflussen. Es existieren Hinweise darauf, dass die kognitive Verarbeitung insbesondere negativer, emotionaler Stimuli bei Frauen in der Lutealphase verändert ist (Lusk et al., 2017) und die höheren Progesteronlevel mit einer gesteigerten Aufmerksamkeit in Richtung sozialer Stimuli und einer Verbesserung der Fähigkeit, Emotionen zu erkennen, assoziiert sind (Maner & Miller, 2014).

Dies legt nahe, dass Progesteron möglicherweise auch die in dieser Studie untersuchte Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli beeinflussen könnte. Daher sollte in zukünftigen Untersuchungen mit ähnlichem Studiendesign darauf geachtet werden, dass sich sowohl die Teilnehmerinnen der Patient\*innengruppe als auch die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe in der selben Zyklusphase befinden um den potenziellen Einfluss von Sexualhormonen zu mindern.

#### 4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Depression ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit und geht für die Betroffenen mit weitreichenden Beeinträchtigungen in ihrer Lebensführung einher. Neben den depressionsspezifischen Symptomen wie Traurigkeit, Antriebslosigkeit oder Interessenverlust wurden zudem vielfach Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen beschrieben, zu denen als Domäne der sozialen Kognition auch die Aufmerksamkeit gehört.

Veränderungen der HPA-Achse, des Glutamatsystems und ihrer jeweiligen Rezeptoren wurden bei depressiven Erkrankungen häufig beschrieben. Neben dem GR ist insbesondere die Rolle des MR bei depressionsassoziierten Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen Gegenstand intensiver Forschung und auch der NMDA-R scheint ein vielversprechender Ansatzpunkt für die Modulation depressiver Symptomatik und kognitiver Defizite zu sein. Während eine Vielzahl von Studien sich mit kognitiven Veränderungen bei Depressionen beschäftigt, existieren bisher nur wenige Untersuchungen zum Einfluss des MR und NMDA-R auf Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitsverzerrung.

Dies ist meines besten Wissens nach die erste Studie, die die isolierten und kombinierten Effekte einer MR- und NMDA-R-Stimulation bei depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollproband\*innen untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass weder der MR noch der NMDA-R bei depressionsspezifischen Aufmerksamkeitsverzerrungen eine Rolle spielen. Zudem stellt die vorliegende Studie die weitestgehende Studienlage zum Vorliegen einer Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli bei depressiven Patient\*innen in Frage.

Daher bedarf es erstens weiterer Untersuchungen zur Rolle von Aufmerksamkeitsverzerrungen bei depressiven Erkrankungen, hier ist denkbar, dass die Verwendung eines einzigen Paradigmas nicht ausreicht um die genauen Prozesse in unterschiedlichen Phasen der Aufmerksamkeit und der kognitiven Verarbeitung zu entschlüsseln. Daher sollten bei zukünftigen Untersuchungen bestenfalls eine Kombinationen aus unterschiedlichen Messinstrumenten verwendet werden. Zudem scheint es sinnvoll, weitere Untergruppenanalysen durchzuführen um die Patient\*innen, die in erster Linie von einer Aufmerksamkeitsverzerrung betroffen sind, zu identifizieren, da die Aufmerksamkeitsverzerrung in Richtung negativ-emotionaler Stimuli einen interessanten therapeutischen Ansatz in Form von Attentional Bias Modification darstellt, der bereits in einigen Untersuchungen erprobt wurde (Baert, De Raedt, Schacht, et al., 2010; Browning, Michael et al., 2012).

Zweitens liefert diese Studie Hinweise darauf, dass eine MR-Stimulation, anders als erwartet, keinen Einfluss auf die Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Erkrankungen zu haben scheint und auch bei gesunden Proband\*innen, im Gegensatz zur Studie von Schultebrucks et al. (2016), keinen Effekt zu haben scheint. Nichtsdestotrotz existieren bereits vielversprechende Ergebnisse zum Einfluss einer MR-Stimulation auf verschiedene kognitive Funktionen (Hinkelman et al., 2015; Nowacki, Wingenfeld, Kaczmarczyk, Chae, Abu-Tir, et al., 2020; Otte, Wingenfeld, Kuehl, Kaczmarczyk, et al., 2015; Piber et al., 2016) sowie zum Einsatz von Fludrocortison als add-on zu einer bestehenden antidepressiven Therapie (Otte et al., 2010).

Daher sollten zukünftige Untersuchungen sich weiter diesem Ansatz widmen und dabei auf das optimale Zeitfenster zur Messung der Effekte einer MR-Stimulation eingehen.

Letztlich liefert diese Studie Hinweise darauf, dass der NMDA-R bei der unwillkürlichen, initialen Verarbeitung eintreffender Stimuli eine geringere Rolle spielt als erwartet.

Nichtsdestotrotz eröffnet das in der Literatur beschriebene antidepressive Potenzial von DCS sowohl als add-on zu einer bestehenden antidepressiven Therapie (Heresco-Levy et al., 2013) sowie als Unterstützung einer Verhaltenstherapie bei Angsterkrankungen (Hofmann et al., 2015; Ori et al., 2015) die Möglichkeit weiterer Untersuchungen zum Einfluss von DCS auf

eine Verhaltenstherapie bei depressiven Erkrankungen. Da DCS insbesondere das autobiografische Gedächtnis positiv zu beeinflussen vermag, scheint es möglich, dass DCS depressive Symptome, wie übermäßiges Grübeln, verbessern könnte.

Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl MR als auch NMDA-R potenziell interessante Zielstrukturen einer pharmakologischen Therapie darstellen.

Weitere Forschung in diesem Bereich ist nicht zuletzt aufgrund der enormen, durch depressive Erkrankungen verursachten Krankheitslast, dringend notwendig.

## Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5®* / (P. Falkai, Wittichen, H.-U., Döpfner M., Gaebel W., Maier, W., Rief W., Saß, H., Zaudig, M. Ed.). Göttingen; Bern; Wien; Paris; Oxford; Prag; Toronto; Boston, Mass.; Amsterdam; Kopenhagen; Stockholm; Florenz; Helsinki: Hogrefe.
- Ao, X., Mo, L., Wei, Z., Yu, W., Zhou, F., & Zhang, D. (2020). Negative Bias During Early Attentional Engagement in Major Depressive Disorder as Examined Using a Two-Stage Model: High Sensitivity to Sad but Bluntness to Happy Cues. *Front Hum Neurosci*, 14, 593010. doi:10.3389/fnhum.2020.593010
- Arnone, D., Mumuni, A. N., Jauhar, S., Condon, B., & Cavanagh, J. (2015). Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(8), 1109-1117. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.016
- Auer, D. P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J., & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 47(4), 305-313. doi:10.1016/s0006-3223(99)00159-6
- Avital, A., Segal, M., & Richter-Levin, G. (2006). Contrasting roles of corticosteroid receptors in hippocampal plasticity. *Journal of neuroscience*, 26(36), 9130-9134.
- Baert, S., De Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2010). Depression-related attentional bias: The influence of symptom severity and symptom specificity. *Cognition and Emotion*, 24(6), 1044-1052. doi:10.1080/02699930903043461
- Baert, S., De Raedt, R., Schacht, R., & Koster, E. H. W. (2010). Attentional bias training in depression: Therapeutic effects depend on depression severity. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 41(3), 265-274. doi:https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2010.02.004

- Bao, A. M., & Swaab, D. F. (2010). Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in depression focus on the human postmortem hypothalamus. *Vitam Horm*, 82, 339-365. doi:10.1016/s0083-6729(10)82018-7
- Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
- Beck, A. T. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of cognitive psychotherapy*, 1, 5-37.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berardelli, R., Karamouzis, I., D'Angelo, V., Zichi, C., Fussotto, B., Giordano, R., Ghigo, E., & Arvat, E. (2013). Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Endocrine*, 43(1), 51-58. doi:10.1007/s12020-012-9750-8
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*, 52(1), 46-54. doi:10.1177/070674370705200108
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47(4), 351-354. doi:https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9
- Brady, L. S., Whitfield, H. J., Jr., Fox, R. J., Gold, P. W., & Herkenham, M. (1991). Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest*, 87(3), 831-837. doi:10.1172/jci115086
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J. P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E., Browne, M. O., Posada-Villa, J., Viana, M. C., Williams, D. R., & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 9, 90. doi:10.1186/1741-7015-9-90



- Browning, M., Holmes, E. A., Charles, M., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2012). Using Attentional Bias Modification as a Cognitive Vaccine Against Depression. *Biol Psychiatry*, 72(7), 572-579.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.014>
- Browning, M., Reid, C., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2007). A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *J Psychopharmacol*, 21(7), 684-690. doi:10.1177/0269881106074062
- Buckley, T. M., Mullen, B. C., & Schatzberg, A. F. (2007). The acute effects of a mineralocorticoid receptor (MR) agonist on nocturnal hypothalamic-adrenal-pituitary (HPA) axis activity in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 859-864. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.05.016
- Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin*, 52(3), 597-617. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011570
- Chen, R., Capitão, L. P., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2020). Effect of the NMDA receptor partial agonist, d-cycloserine, on emotional processing and autobiographical memory. *Psychol Med*, 1-9. doi:10.1017/s0033291720001221
- Cheng, P., Preston, S. D., Jonides, J., Mohr, A. H., Thummala, K., Casement, M., Hsing, C., & Deldin, P. J. (2015). Evidence against mood-congruent attentional bias in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res*, 230(2), 496-505.  
doi:10.1016/j.psychres.2015.09.043
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 332(20), 1351-1362.  
doi:10.1056/nejm199505183322008
- Chrousos, G. P., Calabrese, J. R., Avgerinos, P., Kling, M. A., Rubinow, D., Oldfield, E. H., Schuermeyer, T., Kellner, C. H., Cutler, G. B., Jr., Loriaux, D. L., & et al. (1985). Corticotropin releasing factor: basic studies and clinical applications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 9(4), 349-359.
- Cornelisse, S., Joëls, M., & Smeets, T. (2011). A Randomized Trial on Mineralocorticoid Receptor Blockade in Men: Effects on Stress Responses, Selective Attention, and Memory. *Neuropsychopharmacology*, 36(13), 2720-2728.  
doi:10.1038/npp.2011.162
- Crane, G. E. (1959). Cyloserine as an antidepressant agent. *Am J Psychiatry*, 115(11), 1025-1026. doi:10.1176/ajp.115.11.1025

- de Kloet, E. R. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: mediating, multitasking, coordinating, integrating. *Eur J Pharmacol*, 719(1-3), 53-62. doi:10.1016/j.ejphar.2013.04.053
- de Kloet, E. R. (2014). From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology*, 155(8), 2754-2769. doi:10.1210/en.2014-1048
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- de Kloet, E. R., Meijer, O. C., de Nicola, A. F., de Rijk, R. H., & Joels, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front Neuroendocrinol*, 49, 124-145. doi:10.1016/j.yfrne.2018.02.003
- de Kloet, E. R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M. H., Hasselmann, H., Kliegel, D., & Joels, M. (2016). Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. *J Neuroendocrinol*, 28(8). doi:10.1111/jne.12379
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301. doi:10.1210/edrv.19.3.0331
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (2002). Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *J Abnorm Psychol*, 111(2), 225-236.
- Deuter, C. E., Wingenfeld, K., Schultebrasucks, K., Hellmann-Regen, J., Piber, D., & Otte, C. (2017). Effects of mineralocorticoid-receptor stimulation on risk taking behavior in young healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 75, 132-140. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.10.018
- Di Maio, V., Ventriglia, F., & Santillo, S. (2016). AMPA/NMDA cooperativity and integration during a single synaptic event. *J Comput Neurosci*, 41(2), 127-142. doi:10.1007/s10827-016-0609-5
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2(4), 421-430. doi:https://doi.org/10.1002/hipo.450020409
- Douglas, R. J., & Martin, K. A. C. (2007). Mapping the Matrix: The Ways of Neocortex. *Neuron*, 56(2), 226-238. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.017
- Dravid, S. M., Burger, P. B., Prakash, A., Geballe, M. T., Yadav, R., Le, P., Vellano, K., Snyder, J. P., & Traynelis, S. F. (2010). Structural determinants of D-

- cycloserine efficacy at the NR1/NR2C NMDA receptors. *J Neurosci*, 30(7), 2741-2754. doi:10.1523/jneurosci.5390-09.2010
- Duesenberg, M., Weber, J., Schulze, L., Schaeuffele, C., Roepke, S., Hellmann-Regen, J., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2016). Does cortisol modulate emotion recognition and empathy? *Psychoneuroendocrinology*, 66, 221-227. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.01.011
- Duque, A., & Vazquez, C. (2015). Double attention bias for positive and negative emotional faces in clinical depression: evidence from an eye-tracking study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 46, 107-114. doi:10.1016/j.jbtep.2014.09.005
- 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(1), 351-362. doi:10.3758/brm.42.1.351
- Faravelli, C., Alessandra Scarpato, M., Castellini, G., & Lo Sauro, C. (2013). Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res*, 210(3), 1301-1303. doi:10.1016/j.psychres.2013.09.027
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10(11), e1001547. doi:10.1371/journal.pmed.1001547
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*, 52, 24-37. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.012
- Funder, J. (1997). GLUCOCORTICOID AND MINERALOCORTICOID RECEPTORS: Biology and Clinical Relevance. *Annu Rev Med*, 48(1), 231-240. doi:10.1146/annurev.med.48.1.231
- Furukawa, H., Singh, S. K., Mancusso, R., & Gouaux, E. (2005). Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*, 438(7065), 185-192. doi:10.1038/nature04089
- Gattass, R., Soares, J. G. M., & Lima, B. (2018). The Role of the Pulvinar in Spatial Visual Attention. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 225, 57-60. doi:10.1007/978-3-319-70046-5\_12
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi:10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- Gesing, A., Bilang-Bleuel, A., Droste, S. K., Linthorst, A. C., Holsboer, F., & Reul, J. M. (2001). Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci*, 21(13), 4822-4829.
- Gomez-Sanchez, E., & Gomez-Sanchez, C. E. (2014). The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*, 4(3), 965-994. doi:10.1002/cphy.c130044
- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*, 113(1), 121-135. doi:10.1037/0021-843x.113.1.121
- Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joels, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J Endocrinol*, 209(2), 153-167. doi:10.1530/joe-10-0472
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 64(2), 193-200. doi:10.1001/archpsyc.64.2.193
- Henter, I. D., de Sousa, R. T., & Zarate, C. A., Jr. (2018). Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry*, 26(6), 307-319. doi:10.1097/hrp.000000000000183
- Heresco-Levy, U., Gelfin, G., Bloch, B., Levin, R., Edelman, S., Javitt, D. C., & Kremer, I. (2013). A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(3), 501-506. doi:10.1017/s1461145712000910
- Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blanaru, M., & Kremer, I. (2006). Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*, 93(1-3), 239-243. doi:10.1016/j.jad.2006.03.004
- Hermans, E. J., Henckens, M. J., Joels, M., & Fernandez, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends Neurosci*, 37(6), 304-314. doi:10.1016/j.tins.2014.03.006

- Hinkelmann, K., Hellmann-Regen, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Mews, M., Fleischer, J., Heuser, I., & Otte, C. (2016). Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 71, 183-188. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.08.003
- Hinkelmann, K., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Fleischer, J., Heuser, I., Wiedemann, K., & Otte, C. (2015). Stimulation of the mineralocorticoid receptor improves memory in young and elderly healthy individuals. *Neurobiol Aging*, 36(2), 919-924. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.008
- Hofmann, S. G., Otto, M. W., Pollack, M. H., & Smits, J. A. (2015). D-cycloserine augmentation of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Current psychiatry reports*, 17(1), 532.
- Hunt, D. L., & Castillo, P. E. (2012). Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(3), 496-508. doi:https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.01.007
- Isaac, L., Vrijssen, J. N., Rinck, M., Speckens, A., & Becker, E. S. (2014). Shorter gaze duration for happy faces in current but not remitted depression: evidence from eye movements. *Psychiatry Res*, 218(1-2), 79-86. doi:10.1016/j.psychres.2014.04.002
- Jacobi, F., Hofler, 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(1), 77-87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 12(2), 118-134. doi:10.1210/edrv-12-2-118
- Joels, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci*, 31(1), 1-7. doi:10.1016/j.tins.2007.10.005
- Joëls, M., Karst, H., & Sarabdjitsingh, R. (2018). The stressed brain of humans and rodents. *Acta physiologica*, 223(2), e13066.
- Joels, M., Krugers, H. J., Lucassen, P. J., & Karst, H. (2009). Corticosteroid effects on cellular physiology of limbic cells. *Brain Res*, 1293, 91-100. doi:10.1016/j.brainres.2009.03.036

- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci*, 10(4), 152-158.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.002>
- Joormann, J., Gotlieb, I.H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol*, 116, 80-85.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Pariante, C. M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 189(2), 225-235.  
doi:[10.1007/s00213-006-0555-4](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0555-4)
- Kalisch, R., Holt, B., Petrovic, P., De Martino, B., Klöppel, S., Büchel, C., & Dolan, R. J. (2009). The NMDA agonist D-cycloserine facilitates fear memory consolidation in humans. *Cereb Cortex*, 19(1), 187-196.  
doi:[10.1093/cercor/bhn076](https://doi.org/10.1093/cercor/bhn076)
- Karamouzis, I., Berardelli, R., Marinazzo, E., D'Angelo, V., Zinna, D., Minetto, M. A., Zichi, C., Fustotto, B., Giordano, R., Ghigo, E., & Arvat, E. (2013). The acute effect of fludrocortisone on basal and hCRH-stimulated hypothalamic--pituitary--adrenal (HPA) axis in humans. *Pituitary*, 16(3), 378-385. doi:[10.1007/s11102-012-0435-3](https://doi.org/10.1007/s11102-012-0435-3)
- Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schutz, G., & Joels, M. (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(52), 19204-19207. doi:[10.1073/pnas.0507572102](https://doi.org/10.1073/pnas.0507572102)
- 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(4), 527-536. doi:[10.1038/mp.2016.120](https://doi.org/10.1038/mp.2016.120)
- Kim, S. W., Kushner, M. G., Yoon, G., Anker, J., & Grant, J. E. (2016). Low-Dose d-Cycloserine for Depression? *J Clin Psychiatry*, 77(8), e1007.  
doi:[10.4088/JCP.15lr10272](https://doi.org/10.4088/JCP.15lr10272)
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22(3), 150-169. doi:[10.1159/000118611](https://doi.org/10.1159/000118611)
- Klok, M. D., Alt, S. R., Irurzun Lafitte, A. J., Turner, J. D., Lakke, E. A., Huitinga, I., Muller, C. P., Zitman, F. G., de Kloet, E. R., & Derijk, R. H. (2011). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in

- postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 45(7), 871-878. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.12.002
- Klok, M. D., Giltay, E. J., Van der Does, A. J., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W., de Geus, E. J., Willemsen, G., Boomsma, D. I., van Leeuwen, N., Zitman, F. G., de Kloet, E. R., & DeRijk, R. H. (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Transl Psychiatry*, 1, e62. doi:10.1038/tp.2011.59
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275-1286. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.001
- Kuriyama, K., Honma, M., Koyama, S., & Kim, Y. (2011). D-cycloserine facilitates procedural learning but not declarative learning in healthy humans: a randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine and valproic acid on overnight properties in the performance of non-emotional memory tasks. *Neurobiol Learn Mem*, 95(4), 505-509. doi:10.1016/j.nlm.2011.02.017
- Kushner, M. G., Kim, S. W., Donahue, C., Thuras, P., Adson, D., Kotlyar, M., McCabe, J., Peterson, J., & Foa, E. B. (2007). D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 62(8), 835-838. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.020
- Lakatos, P., O'Connell, M. N., & Barczak, A. (2016). Pondering the Pulvinar. *Neuron*, 89(1), 5-7. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.022
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 140(2), 113-124. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023
- Li, M., Lu, S., Wang, G., Feng, L., Fu, B., & Zhong, N. (2016). Alleviated negative rather than positive attentional bias in patients with depression in remission: an eye-tracking study. *J Int Med Res*, 44(5), 1072-1086. doi:10.1177/0300060516662134
- Loeber, S., Vollstadt-Klein, S., von der Goltz, C., Flor, H., Mann, K., & Kiefer, F. (2009). Attentional bias in alcohol-dependent patients: the role of chronicity and executive functioning. *Addict Biol*, 14(2), 194-203. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00146.x

- Lopez, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y., & Watson, S. J. (1998). A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*, 43(8), 547-573.
- Lu, S., Xu, J., Li, M., Xue, J., Lu, X., Feng, L., Fu, B., Wang, G., Zhong, N., & Hu, B. (2017). Attentional bias scores in patients with depression and effects of age: a controlled, eye-tracking study. *J Int Med Res*, 45(5), 1518-1527. doi:10.1177/0300060517708920
- Lusk, B. R., Carr, A. R., Ranson, V. A., & Felmingham, K. L. (2017). Women in the midluteal phase of the menstrual cycle have difficulty suppressing the processing of negative emotional stimuli: An event-related potential study. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 17(4), 886-903. doi:10.3758/s13415-017-0520-1
- MacLeod, C., & Mathews, A. (1988). Anxiety and the allocation of attention to threat. *Q J Exp Psychol A*, 40(4), 653-670.
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*, 95(1), 15-20.
- Maner, J. K., & Miller, S. L. (2014). Hormones and social monitoring: Menstrual cycle shifts in progesterone underlie women's sensitivity to social information. *Evolution and Human Behavior*, 35(1), 9-16. doi:https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2013.09.001
- Marks, K. R., Pike, E., Stoops, W. W., & Rush, C. R. (2015). The magnitude of drug attentional bias is specific to substance use disorder. *Psychol Addict Behav*, 29(3), 690-695. doi:10.1037/adb0000084
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 167-195. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916
- Mayer, M. L., Westbrook, G. L., & Guthrie, P. B. (1984). Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature*, 309(5965), 261-263. doi:10.1038/309261a0
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*, 62, 431-445. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430
- Medina, A., Seasholtz, A. F., Sharma, V., Burke, S., Bunney, W., Jr., Myers, R. M., Schatzberg, A., Akil, H., & Watson, S. J. (2013). Glucocorticoid and



mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 47(3), 307-314.

doi:10.1016/j.jpsychires.2012.11.002

- Millan, M. J. (2002). N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1(2), 191-213. doi:10.2174/1568007024606258
- Mogg, K., Mathews, A., Eysenck, M.W. (1992). Attentional bias to threat in clinical anxiety stages. *Cogn Emot*, 6, 149-159.
- Mogg, K., Millar, N., & Bradley, B. P. (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 109(4), 695-704.
- Morrison, R., & O'Connor, R. C. (2008). The role of rumination, attentional biases and stress in psychological distress. *British Journal of Psychology*, 99(2), 191-209. doi:https://doi.org/10.1348/000712607X216080
- Murck, H., Braunisch, M. C., Konrad, C., Jezova, D., & Kircher, T. (2019). Markers of mineralocorticoid receptor function: changes over time and relationship to response in patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 34(1), 18-26. doi:10.1097/yic.0000000000000239
- Murphy, S. E., Yiend, J., Lester, K. J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2009). Short-term serotonergic but not noradrenergic antidepressant administration reduces attentional vigilance to threat in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(2), 169-179. doi:10.1017/s1461145708009164
- Murrough, J. W., Abdallah, C. G., & Mathew, S. J. (2017). Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*, 16(7), 472-486. doi:10.1038/nrd.2017.16
- Nathanson, E., Gupta, R., Huamani, P., Leimane, V., Pasechnikov, A. D., Tupasi, T. E., Vink, K., Jaramillo, E., & Espinal, M. A. (2004). Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8(11), 1382-1384.
- Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W. R., Abu-Tir, I., Deuter, C. E., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020). Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls.

Neuropsychopharmacology, 45(13), 2155-2161. doi:10.1038/s41386-020-0777-x

- Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W. R., Salchow, P., Abu-Tir, I., Piber, D., Hellmann-Regen, J., & Otte, C. (2020). Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Transl Psychiatry*, 10(1), 109. doi:10.1038/s41398-020-0789-7
- Nowak, G., Ordway, G. A., & Paul, I. A. (1995). Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res*, 675(1-2), 157-164. doi:10.1016/0006-8993(95)00057-w
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465. doi:10.1038/307462a0
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5).
- 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. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16065. doi:10.1038/nrdp.2016.65
- Otte, C., Hinkelmann, K., Moritz, S., Yassouridis, A., Jahn, H., Wiedemann, K., & Kellner, M. (2010). Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *J Psychiatr Res*, 44(6), 339-346. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.10.006
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., Regen, F., Bajbouj, M., Zimmermann-Viehoff, F., & Wiedemann, K. (2015). Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 386-393.
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Richter, S., Regen, F., Piber, D., & Hinkelmann, K. (2015). Cognitive function in older adults with major depression: Effects of mineralocorticoid receptor stimulation. *J Psychiatr Res*, 69, 120-125. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.08.001

- Otte, C., Yassouridis, A., Jahn, H., Maass, P., Stober, N., Wiedemann, K., & Kellner, M. (2003). Mineralocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in aged humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(10), B900-905.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31(9), 464-468. doi:10.1016/j.tins.2008.06.006
- Park, S. I., Oh, J., Jang, K., Yoon, J., Moon, S. J., Park, J. S., Lee, J. H., Song, J., Jang, I. J., Yu, K. S., & Chung, J. Y. (2015). Pharmacokinetics of Second-Line Antituberculosis Drugs after Multiple Administrations in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(8), 4429-4435. doi:10.1128/aac.00354-15
- Parker, G., & Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*, 22(5), 429-436. doi:10.3109/09540261.2010.492391
- Pavlidis, C., Kimura, A., Magariños, A. M., & McEwen, B. S. (1994). Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport*, 5(18), 2673-2677. doi:10.1097/00001756-199412000-00067
- Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depress Anxiety*, 27(12), 1135-1142. doi:10.1002/da.20755
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*, 11, 129. doi:10.1186/1741-7015-11-129
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*, 35, 73-89.
- Piber, D., Nowacki, J., Mueller, S. C., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2018). Sex effects on spatial learning but not on spatial memory retrieval in healthy young adults. *Behav Brain Res*, 336, 44-50. doi:10.1016/j.bbr.2017.08.034
- Piber, D., Schultebrasucks, K., Mueller, S. C., Deuter, C. E., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2016). Mineralocorticoid receptor stimulation effects on spatial memory in healthy young adults: A study using the virtual Morris Water Maze task. *Neurobiol Learn Mem*, 136, 139-146. doi:10.1016/j.nlm.2016.10.006

- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*, 13(1), 22-37. doi:10.1038/nrn3138
- Portero-Tresserra, M., Martí-Nicolovius, M., Tarrés-Gatius, M., Candalija, A., Guillazo-Blanch, G., & Vale-Martínez, A. (2018). Intra-hippocampal D-cycloserine rescues decreased social memory, spatial learning reversal, and synaptophysin levels in aged rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 235(5), 1463-1477. doi:10.1007/s00213-018-4858-z
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., & Voelker, P. (2016). Developing brain networks of attention. *Curr Opin Pediatr*, 28(6), 720-724. doi:10.1097/mop.0000000000000413
- Pratt, L. A., Brody, D. J., & Gu, Q. (2011). Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control.
- Putman, P., & Roelofs, K. (2011). Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 439-448. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.12.001
- Qi, X. R., Kamphuis, W., Wang, S., Wang, Q., Lucassen, P. J., Zhou, J. N., & Swaab, D. F. (2013). Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 863-870. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.09.014
- Quinkler, M., Meyer, B., Bumke-Vogt, C., Grossmann, C., Gruber, U., Oelkers, W., Diederich, S., & Bahr, V. (2002). Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*, 146(6), 789-799. doi:10.1530/eje.0.1460789
- Quinkler, M., Oelkers, W., Remde, H., & Allolio, B. (2015). Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 29(1), 17-24. doi:10.1016/j.beem.2014.08.008
- Reed, J. L., Nugent, A. C., Furey, M. L., Szczepanik, J. E., Evans, J. W., & Zarate, C. A. (2018). Ketamine normalizes brain activity during emotionally valenced

- attentional processing in depression. *NeuroImage: Clinical*, 20, 92-101.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.006>
- Reinecke, A., Nickless, A., Browning, M., & Harmer, C. J. (2020). Neurocognitive processes in d-cycloserine augmented single-session exposure therapy for anxiety: A randomized placebo-controlled trial. *Behav Res Ther*, 129, 103607.  
doi:10.1016/j.brat.2020.103607
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-2511. doi:10.1210/endo-117-6-2505
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 44(10), 2029-2040. doi:10.1017/s0033291713002535
- Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Gonçalves, R., Mendlowicz, M. V., Coutinho, E. S., & Ventura, P. (2014). Does D-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS One*, 9(7), e93519.  
doi:10.1371/journal.pone.0093519
- Roelofs, K., Bakvis, P., Hermans, E. J., van Pelt, J., & van Honk, J. (2007). The effects of social stress and cortisol responses on the preconscious selective attention to social threat. *Biol Psychol*, 75(1), 1-7. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.09.002
- Romero, L. M., Dickens, M. J., & Cyr, N. E. (2009). The reactive scope model — A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm Behav*, 55(3), 375-389. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.12.009>
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung. (2015). (B. DGPPN, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression Ed. 2 ed. Vol. 5).
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*, 143(8), 783-822. doi:10.1037/bul0000102
- Sanacora, G., Smith, M. A., Pathak, S., Su, H. L., Boeijinga, P. H., McCarthy, D. J., & Quirk, M. C. (2014). Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects. *Mol Psychiatry*, 19(9), 978-985. doi:10.1038/mp.2013.130
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood

- disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77.  
doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036
- Schade, S., & Paulus, W. (2016). D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19(4). doi:10.1093/ijnp/pyv102
- Schilling, T. M., Kölsch, M., Larra, M. F., Zech, C. M., Blumenthal, T. D., Frings, C., & Schächinger, H. (2013). For whom the bell (curve) tolls: Cortisol rapidly affects memory retrieval by an inverted U-shaped dose–response relationship. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1565-1572.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.001
- Schultebrasucks, K., Deuter, C. E., Duesenberg, M., Schulze, L., Hellmann-Regen, J., Domke, A., Lockenvitz, L., Kuehl, L. K., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2016). Selective attention to emotional cues and emotion recognition in healthy subjects: the role of mineralocorticoid receptor stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(18), 3405-3415. doi:10.1007/s00213-016-4380-0
- Seckl, J. R., & Fink, G. (1992). Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology*, 55(6), 621-626. doi:10.1159/000126180
- Selye, H. (1976). *Stress in Health and Disease*. London: Butterworths.
- Silbernagl, S., Despopulos A. (2012). *Taschenatlas der Physiologie* (8 ed.). Stuttgart; New York, NY: Thieme.
- Sinclair, J. M., Garner, M., Pasche, S. C., Wood, T. B., & Baldwin, D. S. (2016). Attentional biases in patients with alcohol dependence: influence of coexisting psychopathology. *Hum Psychopharmacol*, 31(6), 395-401.  
doi:10.1002/hup.2549
- Smith, M. A., Kling, M. A., Whitfield, H. J., Brandt, H. A., Demitrack, M. A., Geraciotti, T. D., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1989). Corticotropin-releasing hormone: from endocrinology to psychobiology. *Horm Res*, 31(1-2), 66-71.  
doi:10.1159/000181089
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., & Serretti, A. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062-1070.

- Statistisches Bundesamt. (2015). Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale Geschlecht, ICD10 (pp. Thematische Recherche: Ausgaben, Kosten, Finanzierung —> Krankheitskostenrechnung —> Dokumentart Tabellen)): Statistisches Bundesamt.
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 73(2), 114-126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
- Trapp, W., Kalzendorf, C., Baum, C., Hajak, G., & Lautenbacher, S. (2018). Attentional biases in patients suffering from unipolar depression: results of a dot probe task investigation. *Psychiatry Res*, 261, 325-331. doi:10.1016/j.psychres.2018.01.005
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*, 62(3), 405-496. doi:10.1124/pr.109.002451
- Tsumura, H., & Shimada, H. (2012). Acutely Elevated Cortisol in Response to Stressor Is Associated with Attentional Bias Toward Depression-Related Stimuli but Is Not Associated with Attentional Function. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(1), 19-29. doi:10.1007/s10484-011-9172-z
- van Honk, J., Tuiten, A., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., de Haan, E., & Verbaten, R. (1998). Baseline salivary cortisol levels and preconscious selective attention for threat. A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 23(7), 741-747.
- van Honk, J., Tuiten, A., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., de Haan, E., & Verbaten, R. (2000). Conscious and preconscious selective attention to social threat: different neuroendocrine response patterns. *Psychoneuroendocrinology*, 25(6), 577-591.
- Veenema, A. H., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., Koolhaas, J. M., & Bohus, B. G. (2003). Differences in basal and stress-induced HPA regulation of wild house mice selected for high and low aggression. *Horm Behav*, 43(1), 197-204.
- Vogel, S., Fernandez, G., Joels, M., & Schwabe, L. (2016). Cognitive Adaptation under Stress: A Case for the Mineralocorticoid Receptor. *Trends Cogn Sci*, 20(3), 192-203. doi:10.1016/j.tics.2015.12.003

- Vogel, S., Gerritsen, L., van Oostrom, I., Arias-Vasquez, A., Rijpkema, M., Joels, M., Franke, B., Tendolkar, I., & Fernandez, G. (2014). Linking genetic variants of the mineralocorticoid receptor and negative memory bias: interaction with prior life adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 181-190.  
doi:10.1016/j.psyneuen.2013.11.010
- Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., Lichnerova, K., Cerny, J., Krusek, J., Dittert, I., Horak, M., & Vyklicky, L. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*, 63(Suppl 1), S191-203. doi:10.33549/physiolres.932678
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T., & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci*, 22(6), 2343-2351. doi:10.1523/jneurosci.22-06-02343.2002
- Weightman, M. J., Air, T. M., & Baune, B. T. (2014). A Review of the Role of Social Cognition in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 5(179).  
doi:10.3389/fpsy.2014.00179
- Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D. F., Meunier, S. A., Pearlson, G. D., Reese, H. E., Cannistraro, P., Jenike, M. A., & Rauch, S. L. (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165(3), 335-341; quiz 409. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07050776
- Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, 120(1), 3-24.
- Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Dziobek, I., Roepke, S., Otte, C., & Hinkelmann, K. (2016). Effects of mineralocorticoid receptor blockade on empathy in patients with major depressive disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 16(5), 902-910.  
doi:10.3758/s13415-016-0441-4
- Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Janke, K., Hinkelmann, K., Dziobek, I., Fleischer, J., Otte, C., & Roepke, S. (2014). Enhanced emotional empathy after mineralocorticoid receptor stimulation in women with borderline personality disorder and healthy women. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1799-1804.  
doi:10.1038/npp.2014.36
- World Health Organization (WHO). (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization.



- Yau, J. L., Olsson, T., Morris, R. G., Meaney, M. J., & Seckl, J. R. (1995). Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: relationship with spatial learning in young and aged rats. *Neuroscience*, 66(3), 571-581.
- Yiend, J. (2010). The effects of emotion on attention: A review of attentional processing of emotional information. *Cognition and Emotion*, 24(1), 3-47.  
doi:10.1080/02699930903205698
- Yildiz-Yesiloglu, A., & Ankerst, D. P. (2006). Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 147(1), 1-25. doi:10.1016/j.psychres.2005.12.004
- Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (2003). Mineralocorticoid Receptor Function in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(1), 24-28. doi:10.1001/archpsyc.60.1.24
- Zarate, C. A., Jr., Mathews, D., Ibrahim, L., Chaves, J. F., Marquardt, C., Ukoh, I., Jolkovsky, L., Brutsche, N. E., Smith, M. A., & Luckenbaugh, D. A. (2013). A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biol Psychiatry*, 74(4), 257-264.  
doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.019
- Zhang, L., Yu, F., Hu, Q., Qiao, Y., Xuan, R., Ji, G., Zhu, C., Cai, C., & Wang, K. (2020). Effects of SSRI Antidepressants on Attentional Bias toward Emotional Scenes in First-Episode Depressive Patients: Evidence from an Eye-Tracking Study. *Psychiatry Investig*, 17(9), 871-879. doi:10.30773/pi.2019.0345
- Zhou, H., Schafer, R. J., & Desimone, R. (2016). Pulvinar-Cortex Interactions in Vision and Attention. *Neuron*, 89(1), 209-220. doi:10.1016/j.neuron.2015.11.034
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, 150(2), 384-388. doi:10.1016/j.jad.2013.04.028
- Zvielli, A., Vrijnsen, J. N., Koster, E. H., & Bernstein, A. (2016). Attentional bias temporal dynamics in remitted depression. *J Abnorm Psychol*, 125(6), 768-776.  
doi:10.1037/abn0000190

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paula Salchow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekte einer Mineralocorticoid-Rezeptor- und NMDA-Rezeptor-Stimulation auf Aufmerksamkeitsverzerrung bei depressiven Patient\*innen und gesunden Proband\*innen / Effects of Mineralocorticoid receptor stimulation and NMDA receptor stimulation on attentional bias in depressed patients and healthy individuals“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

---

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Paula Salchow hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1:**

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

### **Beitrag im Einzelnen:**

Paula Salchow war verantwortlich für die Rekrutierung geeigneter depressiver Studienteilnehmer\*innen und gesunder alters-, geschlechts- und bildungsparallelierter Kontrollproband\*innen. Hierzu führte sie die erforderlichen Screenings (telefonische Anamnese) und Untersuchungen (körperliche Untersuchung, Blutentnahme, EKG) durch. Weiterhin war Paula Salchow für die Organisation und Koordination der Testtermine, die Durchführung der einzelnen Testungen, die Pflege der Datenbank sowie die präanalytische Verarbeitung der Speichelproben verantwortlich.

### **Publikation 2:**

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W. R., Salchow, P., Deuter, C. E., Piber, D., & Otte, C. (2021). Selective attention to emotional stimuli and emotion recognition in patients with major depression: The role of mineralocorticoid and glutamatergic NMDA receptors. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/02698811211009797>

### **Beitrag im Einzelnen:**

Paula Salchow war verantwortlich für die Rekrutierung geeigneter depressiver Studienteilnehmer\*innen und gesunder alters-, geschlechts- und bildungsparallelierter Kontrollproband\*innen. Hierzu führte sie die erforderlichen Screenings (telefonische Anamnese) und Untersuchungen (körperliche Untersuchung, Blutentnahme, EKG) durch. Weiterhin war Paula Salchow für die Organisation und Koordination der Testtermine, die Durchführung der einzelnen Testungen, die Pflege der Datenbank sowie die präanalytische Verarbeitung der Speichelproben verantwortlich.

---

Ort, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## Tabellarischer Lebenslauf

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

## Publikationsliste

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

Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kaczmarczyk, M., Chae, W. R., Salchow, P., Deuter, C. E., Piber, D., & Otte, C. (2021). Selective attention to emotional stimuli and emotion recognition in patients with major depression: The role of mineralocorticoid and glutamatergic NMDA receptors. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/02698811211009797>

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Professor Christian Otte und meiner Zweitbetreuerin Professorin Katja Wingenfeld für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Zudem möchte ich Jan Nowacki für die Unterstützung während der Durchführung der Studie und des Schreibprozesses danken.

Ein großer Dank gebührt zudem meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben.

Danke auch an Leo für die immerwährende Unterstützung.



## CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Salchow, Paula

Emailadresse: [REDACTED]

Matrikelnummer: [REDACTED]

PromotionsbetreuerIn: Otte, Christian

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie CBF

Postanschrift  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschl.  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

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



### Bescheinigung

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

- Termin 1: 25.04.2019

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

- Anwendung von MANOVA, Berücksichtigung demographischer Daten,
- Auswertungsstrategien bei Matching

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

Datum: 25.04.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: Claus Nowak

[REDACTED]  
Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

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