

**Fachbereich Erziehungswissenschaften und Psychologie der
Freien Universität Berlin**

**Der Einfluss von Cortisol auf das Autobiographische
Gedächtnis**

- Eine Untersuchung zur Rolle des Mineralocorticoidrezeptors, des Alters
und der Valenz sowie der neuronalen Aktivierung -

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Philosophie (Dr. phil.)

Vorgelegt von

M. Sc. Juliane Fleischer

Berlin, 2019

Erstgutachterin:

Prof. Dr. Katja Wingefeld

Zweitgutachterin:

Prof. Dr. Babette Renneberg

Tag der Disputation: 26.06.2019

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt...

- ... Prof. Dr. Katja Wingefeld und Prof. Dr. Babette Renneberg für die Möglichkeit dieser Arbeit, die Betreuung und Begutachtung und den wertvollen Rat
- ... den Mitgliedern der Prüfungskommission
- ... meinen Kollegen an der Charité, namentlich Sabrina Golde, Helge Hasselmann, Julian Hellmann-Regen, Kim Hinkelmann, Linn Kühl, Sophie Metz, Jan Nowacki, Prof. Dr. Christian Otte, Kristin Ritter, Stefan Röpke, David Schymainski und Juliane Weber für die hilfreichen Ratschläge, die anregenden Diskussionen und die angenehme Arbeitsatmosphäre, insbesondere aber Moritz Düsenberg und Katharina Schultebraucks für ihre Freundschaft auch über die Arbeit hinaus
- ... Sophie Metz und Simone Grimm für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Daten
- ... Mareike Augsburg für das Korrekturlesen und die wohlwollenden Anmerkungen
- ... dem Team des CCNB, insbesondere Christian Kainz, für den technischen Support

Mein herzlichster Dank geht an...

- ... Uwe
- ... Jana
- ... meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis.....	8
II	Tabellenverzeichnis.....	9
III	Abkürzungsverzeichnis.....	10
IV	Zusammenfassung.....	12
V	Abstract.....	14
1	Einleitung.....	16
1.1	Autobiographisches Gedächtnis.....	17
1.1.1	Modelle zur Entstehung autobiographischer Erinnerungen.....	18
1.1.2	Das neuronale Netzwerk des autobiographischen Gedächtnisses.....	24
1.2	Autobiographisches Gedächtnis bei psychischen Erkrankungen.....	29
1.3	Cortisol und dessen Einfluss auf die Gedächtnisleistung.....	33
1.4	Der Einfluss von Cortisol auf das Autobiographische Gedächtnis in gesunden und psychisch erkrankten Stichproben.....	38
2	Ziele und Methoden.....	41
2.1	Fragestellung und Hypothesen.....	41
2.1.1	Studie 1: MR-Stimulation und Autobiographisches Gedächtnis.....	41
2.1.2	Studie 2: Cortisol und Autobiographisches Gedächtnis.....	42
2.1.3	Studie 3: Cortisol und neuronale Korrelate des Autobiographischen Gedächtnisses ..	43
2.2	Auswahl der Studienmethoden.....	44
2.2.1	Stichprobenauswahl und Probandenrekrutierung.....	44
2.2.2	Randomisierung.....	46
2.2.3	Verblindung.....	46
2.2.4	Autobiographischer Gedächtnistest.....	46
2.2.5	Fludrocortison und Hydrocortison.....	50
2.2.6	Messung von Cortisol im Speichel.....	51

2.2.7 Funktionelle Magnetresonanztomographie	52
3 Studie 1: Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval?: A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls	53
3.1 Abstract	53
3.2 Introduction	53
3.3 Methods	55
3.3.1 Participants	55
3.3.2 Procedures	55
3.3.3 Statistical Analyses.....	56
3.4 Results	57
3.4.1 Demographic Data.....	57
3.4.2 Autobiographical Memory Test	58
3.5 Discussion	59
3.6 Declaration of Interest.....	62
4 Studie 2: The effect of cortisol on autobiographical memory retrieval depends on remoteness and valence of memories.....	63
4.1 Abstract	63
4.2 Introduction	63
4.3 Methods.....	66
4.3.1 Participants	66
4.3.2 Procedures	66
4.3.3 Statistical Procedures	67
4.4 Results	68
4.4.1 Sociodemographic variables.....	68
4.4.2 Salivary Cortisol Levels	69

4.4.3	Autobiographical Memory Test	70
4.5	Discussion	72
4.6	Declaration of Interest	75
4.7	Appendix A. Supplementary Data.....	75
5	Studie 3: Neural correlates of glucocorticoids effects on autobiographical memory retrieval in healthy women	76
5.1	Abstract	76
5.2	Introduction	77
5.3	Materials and Methods	80
5.3.1	Participants	80
5.3.2	Procedures	81
5.3.3	Autobiographical Memory Test	82
5.3.4	fMRI Data Acquisition.....	83
5.3.5	fMRI Processing and Analyses	83
5.4	Results	86
5.4.1	Sample Characteristics	86
5.4.2	Effects of hydrocortisone administration on salivary cortisol concentrations	86
5.4.3	Neural correlates of autobiographical memory retrieval.....	87
5.4.4	Hydrocortisone-Induced changes in neural activity.....	88
5.4.5	Effects of hydrocortisone on ratings on arousal, valence and recency of recalled memories	90
5.5	Discussion	90
5.5.1	Neural activity during autobiographic memory retrieval (placebo condition).....	90
5.5.2	Changes in neural activity during AM retrieval through hydrocortisone	92
5.5.3	Strength and limitations	94
5.5.4	Conclusion.....	96

5.6	Declaration of Interest	96
5.7	Acknowledgements	97
6	Diskussion	98
6.1	Zusammenfassung und Integration der Forschungsergebnisse	98
6.2	Methodenkritische Diskussion	103
6.3	Implikationen für zukünftige Forschung	104
6.4	Fazit	107
7	Literaturverzeichnis	110

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Self-Memory-System nach Conway und Pleydell-Pearce (2000).....	19
Abbildung 2: CaR-FA-X-Modell (entnommen aus und modifiziert nach Williams et al. 2007)	21
Abbildung 3: Schematische Darstellung des autobiographischen Kernnetzwerkes nach Svoboda et al. (2006).....	24
Abbildung 4: Schematische Darstellung des AMT in Studie 3 (fMRT).....	49
Abbildung 5: Number of Specific Memories.....	58
Abbildung 6: Salivary cortisol concentration immediately before (+0) and 45 minutes, 75 minutes and 105 minutes after the intake of hydrocortisone or placebo.....	69
Abbildung 7: Percentage of recalled specific A) recent and B) remote memories after the intake of placebo and hydrocortisone	71
Abbildung 8: Salivary cortisol concentrations at beginning (+0) and +15min, +60min, +120min and +135min after the first saliva sample	87
Abbildung 9: Autobiographical memory retrieval related brain activation in the hippocampus and the prefrontal cortex (BOLD activity during the AMT in the placebo condition.....	88
Abbildung 10: Regions of interest (ROI) in the right amPFC (12, 56, 24): comparison placebo vs hydrocortisone condition.	89
Abbildung 11: Einfluss von Cortisol auf die Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses, basierend auf dem CaR-FA-X-Modell nach Williams et al. (2007) und ergänzt um die Überlegungen nach Tollenaar et al. (2009).....	102

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sample Characteristics (Means and Standard Deviations).....	57
Tabelle 2: Sample Characteristics	68
Tabelle 3: Autobiographical Memory Test (AMT). BOLD Activity during the AMT in the Placebo Condition (contrast "recall versus calculate")	85
Tabelle 4: Autobiographical Memory Test. Bold activity in the contrast "placebo versus hydrocortisone".	89

III Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer Gyrus Cinguli, anteriores Cingulum, aus dem engl. anterior cingulate cortex
AM	Autobiographical Memory
amPFC	anteriorer medialer Präfrontaler Cortex
AMT	Autobiographischer Gedächtnistest, aus dem engl. Autobiographical Memory Test
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
dIPFC	dorsolateraler Präfrontaler Cortex
dmPFC	dorsomedialer Präfrontaler Cortex
ESK	event-specific knowledge, Ereignisspezifisches Wissen
GC	Glucocorticoid
HC	healthy controls, gesunde Kontrollprobanden
IFG	Inferiorer frontaler Gyrus
mPFC	medialer Präfrontaler Cortex
fMRT	funktionale Magnetresonanztomographie
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
MD	Major Depression
MIST	Montreal Imaging Stress Test
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MNI	Montreal Neurological Institute
MTL	medialer Temporallappen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PCC	posteriorer Gyrus Cinguli, posteriores Cingulum, aus dem engl. posterior cingulate cortex

PFC	Präfrontaler Cortex
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
ROI	Region of Interest
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
vIPFC	ventrolateraler Präfrontaler Cortex
vmPFC	ventromedialer Präfrontaler Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
TSST	Trier Social Stress Test

IV Zusammenfassung

Es ist weithin bekannt, dass Cortisol zu einer Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisabrufs führt. Cortisol bindet im Gehirn an zwei Rezeptortypen, den Mineralocorticoidrezeptor (MR) und den Glucocorticoidrezeptor (GR). Bisher wurden Cortisoleffekte vor allem auf den GR attribuiert. Mittlerweile konnte aber gezeigt werden, dass auch der MR eine wichtige Rolle im deklarativen Gedächtnis spielt. Zudem scheint Cortisol während des deklarativen Gedächtnisabrufs zu einer Deaktivierung in dafür wichtigen Hirnarealen, wie beispielsweise dem Hippocampus, zu führen, was eine Ursache für den verschlechterten Abruf zu sein scheint. Wie sich Cortisol im autobiographischen Gedächtnis auswirkt, ist wenig untersucht worden. Bisher weiß man, dass Cortisol auch den autobiographischen Abruf verschlechtert, indem Erinnerungen weniger spezifisch abgerufen werden. Dies scheint jedoch vor allem bei neutralen Erinnerungen und in Abhängigkeit des Cortisolanstiegs zu geschehen.

Diese Dissertation hatte daher das Ziel, den Einfluss von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis in Abhängigkeit des Mineralocorticoidrezeptors, des Alters und der Valenz der Erinnerung und der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate genauer zu untersuchen. Dazu wurden drei unabhängige Studien durchgeführt. In der ersten Studie wurde bei Gesunden, Patienten mit Depression und Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung untersucht, wie sich die Stimulation des MR auf den autobiographischen Gedächtnisabruf auswirkt. In der zweiten Studie wurde in einer gesunden Stichprobe überprüft, ob der Einfluss von Cortisol vom Alter und der Valenz der abgerufenen Erinnerung abhängig ist. Die dritte Studie widmete sich der Frage, welche Auswirkung Cortisol auf die neuronale Aktivierung während des autobiographischen Gedächtnisabrufs hat. Die Hauptergebnisse dieser Dissertation sind folgende:

- 1) Weder bei Gesunden noch bei Depression oder Borderline-Persönlichkeitsstörung führt die Stimulation des MR zu einer Verbesserung der autobiographischen

Gedächtnisleistung. Der MR scheint daher eher eine untergeordnete Rolle im autobiographischen Gedächtnis zu spielen.

- 2) Im autobiographischen Gedächtnis gibt es einen Neuheits- und Valenzeffekt. Neuere und neutrale Erinnerungen werden mit höherer Spezifität abgerufen. Cortisol beeinflusst das autobiographische Gedächtnis in Abhängigkeit von Valenz und Alter der Erinnerung.
- 3) Cortisol führt während des autobiographischen Gedächtnisabrufs zu einer Deaktivierung im amPFC. Diese Deaktivierung könnte das Bindeglied zwischen erhöhten Cortisolwerten und einer verringerten Spezifität autobiographischer Erinnerungen darstellen.

Die Ergebnisse werfen neues Licht darauf, wie sich Cortisol auf den autobiographischen Gedächtnisabruf auswirkt. Während die Ergebnisse zeigen, dass der MR eine untergeordnete Rolle im autobiographischen Gedächtnis zu spielen scheint, betonen sie die Wichtigkeit verschiedener Charakteristika der abgerufenen Erinnerungen. Zudem bietet sich mit der Deaktivierung im amPFC ein erster Hinweis darauf, wie unter erhöhten Cortisolwerten eine Verschlechterung des autobiographischen Gedächtnisses zustande kommt.

V Abstract

It is well known that cortisol impairs declarative memory retrieval. Cortisol binds to two subtypes of receptors in the brain: the mineralocorticoid receptor (MR) and the glucocorticoid receptor (GR). Up to now, cortisol effects were mostly attributed to the GR, but recent research emphasizes the role of MR. Moreover, cortisol causes a deactivation in brain areas associated with declarative memory retrieval, such as the hippocampus. This deactivation seems to be the reason for the observed impairment in declarative retrieval following cortisol administration. Little is known about the impact of cortisol on autobiographical memory retrieval. So far, it was demonstrated that cortisol impairs autobiographical memory retrieval in terms of reduced specificity. This effect was mostly found in neutral autobiographical memories and dependent on the magnitude of cortisol elevations following acute cortisol administration.

Aim of this dissertation was to further understand the effect of cortisol on autobiographical memory retrieval dependent on MR functioning, age and valence of the retrieved memory and associated neural activity. Three studies were conducted separately. The first study investigated whether the stimulation of the MR affected autobiographical memory retrieval in healthy participants, depression and borderline personality disorder. The second study examined to what extent the impairing effect of cortisol depends on age and valence of the retrieved memory. The third study addressed the question whether cortisol changes neural activation patterns during autobiographical memory retrieval. These are the main results of this dissertation project:

- 1) MR stimulation does not lead to an improvement in autobiographical memory in neither healthy participants, depression nor borderline personality disorder. The MR does not play a crucial role in autobiographical memory functioning.
- 2) There is a recency effect and a valence effect in autobiographical memory. Recent and neutral memories are retrieved in a more specific manner than valenced or

remote ones. The impact of cortisol on autobiographical memory in healthy participants depends on recency and valence.

- 3) Cortisol leads to a deactivation of the anteromedial prefrontal cortex (amPFC) during autobiographical memory retrieval in healthy participants. This deactivation might serve as the missing link between elevated cortisol levels and impaired autobiographical memory retrieval.

These findings shed light on how cortisol affects autobiographical memory retrieval. While the results suggest a limited role of the MR in autobiographical memory, they emphasize the importance to take certain characteristics of the retrieved memories into account when investigating cortisol effects. Furthermore, the cortisol induced deactivation of the amPFC might explain why elevated cortisol level lead to an impairment in autobiographical memory.

1 Einleitung

Die Wissenschaft der Psychoneuroendokrinologie beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen dem zentralen Nervensystem, Hormonen und dem menschlichen Verhalten (Fink, Pfaff, & Levine, 2011). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem „Stresshormon“ Cortisol, welches im menschlichen Körper nach der Konfrontation mit einem Stressor ausgeschüttet wird. Man weiß, dass Cortisol die Gedächtnisfunktion beeinflusst. Während das Erlernen von Gedächtnisinhalten unter hohen Cortisolwerten verbessert ist, wird der Gedächtnisabruf verschlechtert (De Quervain et al., 2003; Schwabe, Joels, Roozendaal, Wolf, & Oitzl, 2012; Wolf, 2017; Wolf, Atsak, de Quervain, Roozendaal, & Wingenfeld, 2016). Das bedeutet beispielweise, dass es einem unter Stress leichter fällt, sich Dinge einzuprägen. Stress führt aber auch dazu, dass man Gedächtnisinhalte (z. B. gelernte Wörter) schlechter abrufen kann. Bisher wurde nur wenig untersucht, ob Cortisol einen ähnlichen Effekt auf das autobiographische Gedächtnis hat. Dabei ist das autobiographische Gedächtnis wichtig für unsere sozialen Fähigkeiten, unsere Problemlösefähigkeit und die Ausbildung unseres Selbstkonzeptes (Pillemer, 2003).

Ziel dieser Doktorarbeit ist es daher, den Einfluss von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis zu untersuchen und ein umfassenderes Verständnis über die zugrundeliegenden Mechanismen zu erlangen. Besonders interessant als mögliche Einflussfaktoren sind dabei der Mineralocorticoidrezeptor (Studie 1), Alter und Valenz der autobiographischen Erinnerung (Studie 2) und von Cortisol induzierte Veränderungen in der neuronalen Aktivierung (Studie 3). Für diese Faktoren gibt es bereits erste Hinweise, dass sie den Einfluss von Cortisol moderieren, wobei ihre Rolle noch nicht abschließend geklärt ist.

In Kapitel 1 wird ein Überblick über die Entstehung autobiographischer Erinnerungen (Kapitel 1.1.1) und das zugrundeliegende neuronale Netzwerk (Kapitel 1.1.2) gegeben. Da psychische Störungen, wie beispielsweise Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung, sowohl mit Veränderungen im autobiographischen Gedächtnisabruf als auch mit Veränderung

der Cortisolausschüttung einhergehen, wird darauf kurz in Kapitel 1.2 eingegangen. Im Anschluss wird erläutert, wie sich Cortisol auf das episodische Gedächtnis auswirkt (Kapitel 1.3) und was bereits über den Einfluss von Cortisol auf den autobiographischen Gedächtnisabruf bekannt ist (Kapitel 1.4). In Kapitel 2 erfolgt eine Darstellung der Fragestellungen und Hypothesen der durchgeführten Studien sowie der ausgewählten Methoden. Im Anschluss daran finden sich die drei Studien (Kapitel 3-5) im englischen Original. Alle drei Studien wurden in Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht. Ihren Abschluss findet diese Arbeit in einer zusammenfassenden Diskussion der Studienergebnisse in Kapitel 6.

1.1 Autobiographisches Gedächtnis

Das Autobiographische Gedächtnis ist der Teilaspekt unserer Gedächtnisses, der zuständig ist für die Erinnerung an persönliche Erfahrungen vergangener Ereignisse (J. M. Williams et al., 2007). Eine autobiographische Erinnerung umfasst sowohl den Zeitpunkt und Ort des Geschehens als auch die genauen Umstände (Pillemer, 2003). Diese Erinnerungen sind oft assoziiert mit sensorischen Eindrücken und Gefühlen. Gemäß der Taxonomie von Squire and Zola (1996) ist das autobiographische Gedächtnis ein Teil des deklarativen Gedächtnis.

Das autobiographische Gedächtnis ist bedeutsam, da ihm verschiedene Funktionen zugeschrieben werden (Bluck & Alea, 2002; Pillemer, 2003): die Entwicklung des Selbst sowie direktive und soziale Funktionen. Das autobiographische Gedächtnis dient der Entwicklung des eigenen Selbst, indem autobiographische Erinnerungen den Aufbau eines kohärenten Selbstkonzepts unterstützen. Das autobiographische Gedächtnis besitzt auch direktive Funktionen, da autobiographische Erinnerungen als Grundlage zur Problemlösung, der Vorhersage zukünftiger Ereignisse oder der Vorhersage eigenen oder fremden Verhaltens dienen kann. Damit ist beispielsweise gemeint, dass wir Verhalten bei anderen antizipieren, welches wir bereits früher beobachtet haben und erinnern oder dass wir auf frühere

Verhaltensweisen zurückgreifen, die sich in unserer Erinnerung bereits als hilfreich erwiesen haben. Als wichtigste Aufgabe des autobiographischen Gedächtnisses versteht Pillemer (2003) aber die soziale Funktion, indem es uns bei sozialen Interaktionen unterstützt, uns empathisches Handeln ermöglicht und soziale Bindungen unterstützt. So wird eine Person eine engere Bindung zu jemanden empfinden, mit dem sie mehr Erinnerungen verbindet.

1.1.1 Modelle zur Entstehung autobiographischer Erinnerungen

In der Literatur finden sich verschiedene Modelle für die Entstehung von autobiographischen Erinnerungen. Im Weiteren wird auf zwei Modelle näher eingegangen, die aus empirischen Untersuchungen abgeleitet wurden: das Self-Memory System von Conway und Pleydell-Pearce (2000) und das CaR-FA-X-Modell von J. M. G. Williams et al. (2007). Beide Modelle sind für die vorliegende Arbeit bedeutsam und werden nachfolgend erläutert.

Das Self-Memory System von Conway und Pleydell-Pearce (2000) bietet eine Erklärung für die Entstehung von spezifischen autobiographischen Erinnerungen anhand eines hierarchischen Modells. Es wurde aus der Forschung in nicht-klinischen Stichproben abgeleitet. Conway und Pleydell-Pearce verstehen autobiographische Erinnerungen als mentale Repräsentationen erlebter Ereignisse, die aus einer zugrundeliegenden autobiographischen Wissensbasis entstehen. Die Wissensbasis wird von ihnen in drei hierarchischen Stufen angeordnet (siehe Abb. 1), auf denen Repräsentationen von autobiographischem Wissen bestehen, sich zwischen den Ebenen aber hinsichtlich ihrer Spezifität unterscheiden. Die höchste Ebene stellen die Lebensabschnitte (im Original *life time periods*) dar. Diese Stufe besteht aus Repräsentationen von länger andauernden Zeiträumen mit einem relativ distinkten Beginn und Ende. Die mittlere Ebene umfasst allgemeine Ereignisse (im Original *general events*). Darunter werden wiederholte Ereignisse oder einzelne Ereignisse in der Form von relativ abstrakten oder konzeptionellen Zusammenfassungen verstanden, die mit bestimmten

Lebensabschnitten verbunden sind, in denen sie stattgefunden haben. Die niedrigste Ebene in diesem Modell stellt das ereignisspezifische Wissen (im Original *event specific knowledge*, *ESK*) dar. Dieses Level besteht hauptsächlich aus konkreten sensorischen Repräsentationen von spezifischen Ereignissen, die eher eine visuelle Bildlichkeit statt abstrakten konzeptuellen verbalen Zusammenfassungen vergangener Ereignisse darstellen, wie es auf der Ebene der allgemeinen Ereignisse der Fall ist. Die autobiographische Wissensbasis durchlebt eine kontinuierliche Fluktuation der Aktivität zwischen den drei Ebenen, wenn externe und interne Reize verschiedene Aspekte der gespeicherten Repräsentationen aktivieren.

Der Abruf einer spezifischen autobiographischen Erinnerung erfolgt dann, wenn sich die Wissensbasis in einen stabilen Zustand begibt und ein simultaner und koordinierter Abruf der gespeicherten Repräsentationen eines Ereignisses auf allen drei Ebenen erfolgt.

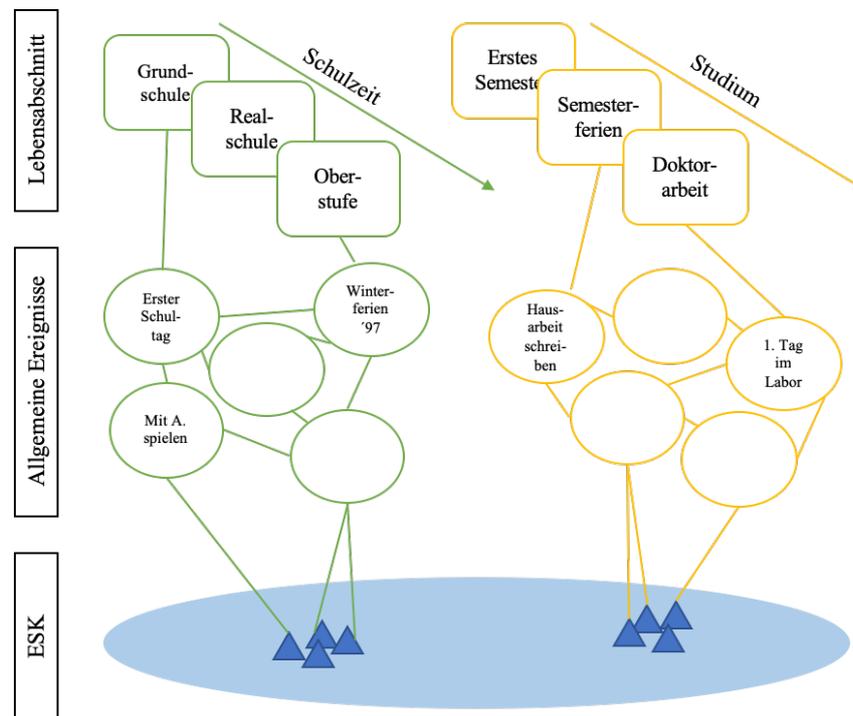


Abbildung 1: Das Self-Memory-System nach Conway und Pleydell-Pearce (2000)

Conway und Pleydell-Pearce beschreiben zwei verschiedene Suchprozesse, durch die der Abruf von spezifischen autobiographischen Erinnerungen erfolgen kann: der generative und

der spontane direkte Abruf. Den generativen Abruf verstehen sie als Top-Down-Suchprozess, der durch bestimmte Reize, meist verbale Assoziationen, initiiert wird. Dabei werden bestimmte Suchkriterien etabliert (z. B. „Streitgespräche mit Helmut“) und die autobiographische Wissensbasis danach durchsucht. Die Ebene der allgemeinen Ereignisse stellt dabei den häufigsten Einstieg dar, wobei dies auch auf der höheren Ebene der Lebensabschnitte erfolgen kann. Der Suchprozess endet dann idealerweise bei ereignisspezifischen Repräsentationen auf der niedrigsten Ebene. Überwachende exekutive Prozesse überprüfen dabei, ob die aktivierten Repräsentationen mit den zuvor bestimmten Suchkriterien übereinstimmen und verhindern die Aktivierung irrelevanter Repräsentationen. Während der generative Abrufprozess eher willentlich geschieht, stellt der direkte Abruf einen spontanen Prozess dar, wenn internale oder externale Reize die unmittelbare Aktivierung von ESK hervorrufen. Da ereignisspezifische Repräsentationen immer mit einer Repräsentation auf den höheren Ebenen der allgemeinen Ereignisse und Lebensabschnitte verbunden sind, sind im direkten Abruf weniger inhibitorische Kontrollprozesse notwendig, wodurch er schneller abläuft. Autobiographische Erinnerungen, die durch den direkten Suchprozess abgerufen werden, zeichnen sich meistens durch eine höhere Spezifität aus, beinhalten also mehr Details.

Bei psychischen Erkrankungen, wie Depression, ist eine Übergeneralisierung des autobiographischen Gedächtnisses ein gut dokumentierter Befund (im Englischen oft als Overgeneral Memory bezeichnet, siehe Kapitel 1.2). Das bedeutet, dass autobiographische Erinnerungen weniger detailliert sind, was oft auch als unspezifisch oder kategorisch bezeichnet wird. So werden beispielsweise weniger Details oder verallgemeinerte Ereignisse abgerufen (z. B. „Immer wenn ich mich mit Freunden treffe“ statt „Als ich letzten Freitag mit Anke und Bernd im Kino war.“). Das Modell von Conway und Pleydell-Pearce bietet eine Erklärung für das Auftreten von übergeneralisierten autobiographischen Erinnerungen. Demzufolge treten unspezifische Erinnerungen auf, wenn ein generativer Abrufprozess abläuft und auf zu hoher Ebene abgebrochen wird und keine ereignisspezifische, sondern eine

allgemeine Ereignisrepräsentation abgerufen wird. Sie vermuten dahinter eine passive Vermeidungsreaktion von negativen Affekten, die durch den Abruf von negativen Lebensereignissen entstehen können. Damit diese negativen Affekte vermieden werden, wird der Suchprozess vorzeitig abgebrochen, sobald die Aktivierung des ESK einen negativen Affekt auszulösen droht.

J. M. Williams et al. (2007) argumentieren, dass das Self-Memory-System-Modell von Conway und Pleydell-Pearce (2003) das Auftreten von übergeneralisiertem

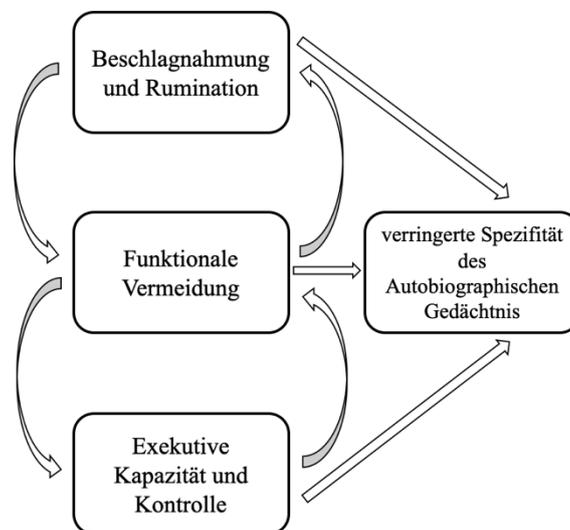


Abbildung 2: CaR-FA-X-Modell (entnommen aus und modifiziert nach Williams et al. 2007)

autobiographischem Gedächtnis nicht ausreichend erklärt und ergänzten dieses Modell um mehrere Faktoren. Daraus entstanden ist das CaR-FA-X-Modell (siehe Abb. 2). Dieses Modell integriert Befunde aus klinischen Stichproben. Williams zieht dabei mehrere Faktoren zur Erklärung des übergeneralisierten Gedächtnisabrufs heran: Beschlagnehmung und Rumination (im Original *Capture and Rumination*, CaR), funktionale Vermeidung (im Original *Functional Avoidance*, FA) und Exekutive Kapazität und Kontrolle (im Original *Executive Capacity and Control*, X).

Als funktionale Vermeidung beschreibt Williams (2007) den Prozess, den auch Conway

und Pleydell-Pearce als Ursache für unspezifische autobiographische Erinnerungen ansehen. Williams geht ebenfalls davon aus, dass der Abruf allgemeiner Repräsentationen autobiographischer Erinnerungen eine geringere affektive Reaktion hervorrufen als der Abruf einer spezifischen Episode. Wenn der Übergang vom Level der allgemeinen Ereignisse zum Level des ESK von einer negativen Konsequenz gefolgt ist, also einem negativen Affekt auslöst, könnte diese Kontingenz die Basis für die funktionale Vermeidung bilden. Es findet ein Lernprozess statt, dass der spezifische Abruf auf dem Level des ESK mit einem negativen Affekt verbunden ist. Um den negativen Affekt zu vermeiden, wird somit zukünftig der Suchprozess nach autobiographischen Erinnerungen auf einem höheren und damit unspezifischen Level abgebrochen. Ein übergeneralisiertes Gedächtnis als Folge der Vermeidung spezifischer Erinnerungen kann somit als eine Strategie der Affektregulation verstanden werden und bietet einen Anhalt dafür, warum sich übergeneralisierte Erinnerungen bei negativen autobiographischen Inhalten zeigen. Williams (2007) sieht in der funktionalen Vermeidung jedoch nicht die einzige Ursache für unspezifische Erinnerungen, da der unspezifische Abruf nicht nur bei aversiven, sondern auch bei positiven Erinnerungen gezeigt wird.

Williams (2007) schlägt daher in seinem Modell zwei weitere Ursachen für den Abruf unspezifischer autobiographischer Erinnerungen vor: Beschlagnehmung und Rumination sowie (eingeschränkte) exekutive Kapazität und Kontrolle. Übergeneralisierte Erinnerungen könnten eine Folge davon sein, dass während des Suchprozesses Informationen mit Selbstbezug aktiviert werden. Diese nehmen Aufmerksamkeit und kognitive Ressourcen in Anspruch, stehen jedoch nicht unbedingt mit der abgerufenen Erinnerung in Zusammenhang. Wenn diese aktivierten Informationen im Bezug zu negativen Selbstschemata stehen, neigen diese im besonderen Maße dazu, die Aufmerksamkeit zu fesseln und Rumination über diese auszulösen. Die Rumination unterbricht den Suchprozess auf einem höheren, unspezifischen Level und führt zu übergeneralisierten Erinnerungen. Im Zusammenhang dazu steht der dritte Faktor, den

Williams (2007) als Ursache ansieht, die exekutiven Funktionen. Eine Einschränkung der exekutiven Funktionen und damit eine reduzierte exekutive Kontrolle könnte dazu führen, dass irrelevante Informationen, insbesondere bei dem Top-Down-Suchprozess oder beim Grübeln über „versehentlich“ aktivierte Repräsentationen, schlechter inhibiert werden können und somit ebenfalls den Suchprozess behindern und zu übergeneralisierten Erinnerungen führen.

J. A. Sumner (2012) veröffentlichte ein Review über insgesamt 38 Studien, die Williams (2007) Modell zum autobiographischen Gedächtnis oder Teilaspekte davon überprüften. Sie kommt zu dem Schluss, dass es einen starken Zusammenhang zwischen einer verringerten Spezifität im autobiographischen Gedächtnis und Rumination gibt. Dabei scheint sich besonders ein kognitiver Stil, der sich vor allem auf negative Aspekte des eigenen Selbst fokussiert, negativ auf die Gedächtnisspezifität auszuwirken. Studien bezüglich des Aspekts der funktionalen Vermeidung stützen laut Sumner (2012) die Theorie, dass eine verringerte Spezifität als kognitive Vermeidungsstrategie dient, da sich dadurch tatsächlich ein verringerter negativer Affekt zeigt. Auch für den Zusammenhang zwischen den Exekutivfunktionen und der Gedächtnisspezifität findet Sumner klare Hinweise. Besonders eine verringerte Inhibitionsfähigkeit und Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis scheinen zu einer verringerten Spezifität des autobiographischen Gedächtnisabrufs zu führen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Conway und Pleydell-Pearce (2000) sowie Williams (2007) zwei überzeugende Modelle anbieten, die den Aufbau des autobiographischen Gedächtnisses sowie die Entstehung einer Übergeneralisierung im autobiographischen Gedächtnisabruf erklären. Das autobiographische Gedächtnis ist demnach hierarchisch aufgebaut, wobei die einzelnen Ebenen sich hinsichtlich ihrer Spezifität unterscheiden. Übergeneralisierte Erinnerungen entstehen dann, wenn der Abrufprozess vorzeitig auf einer höheren Ebene mit geringerer Spezifität abgebrochen wird.

1.1.2 Das neuronale Netzwerk des autobiographischen Gedächtnisses

Neben der Entwicklung von theoretischen Modellen zur Entstehung spezifischer autobiographischer Erinnerungen hat sich die Forschung in der Vergangenheit auch damit beschäftigt, welche Hirnregionen im autobiographischen Gedächtnisabruf involviert sind und inwiefern die assoziierte neuronale Aktivierung von verschiedenen Qualitäten des autobiographischen Gedächtnisses abhängt.

In einer Meta-Analyse über 24 Studien, die funktionale Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nutzten, beschrieben Svoboda, McKinnon, and Levine (2006) mehrere Hirnregionen, welche ein Kernnetzwerk des autobiographischen Gedächtnisses darstellen (siehe Abb. 3). Dieses Kernnetzwerk umfasst den ventrolateralen präfrontalen Cortex (vlPFC), das posteriore Cingulum (PCC), den temporoparietale Übergang, den medialen Temporallappen (MTL), den lateralen medialen Temporallappen und das Cerebellum.

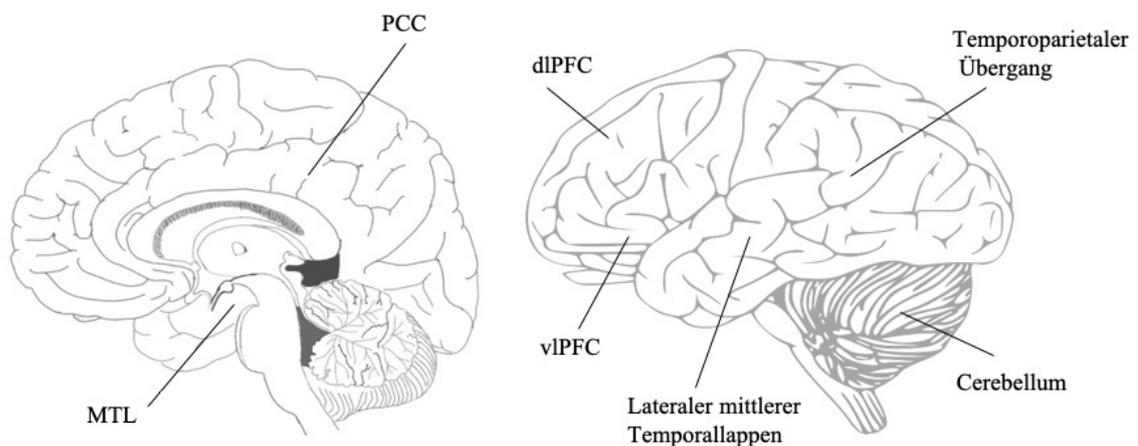


Abbildung 3: Schematische Darstellung des autobiographischen Kernnetzwerkes nach Svoboda et al. (2006)

Svoboda et al. (2006) konnten neben diesem Kernnetzwerk den dorsolateralen PFC (dlPFC), den dorsomedialen PFC (dmPFC), den orbitofrontalen Cortex, das anteriore Cingulum, den Schläfenpol, den okzipitalen Lappen, die Amygdala und den Thalamus als sekundäre Regionen des autobiographischen Netzwerkes identifizieren. Während Svoboda et al. (2006) in ihrer Meta-Analyse den Hippocampus als relevante Hirnregion nicht bestätigen konnten, verweisen andere Autoren darauf, dass der Hippocampus eine wichtige Rolle im autobiographischen Gedächtnisabruf spielt. Maguire (2001) beschreibt in einem Review, dass Studien auf ein mediales und linkslaterales Aktivierungsmuster hinweisen, wobei insbesondere der mediale PFC und Hippocampus mit dem autobiographischen Gedächtnis assoziiert sind. Addis, Moscovitch, Crawley, and McAndrews (2004) konnten ebenfalls zeigen, dass der Hippocampus und Parahippocampus während des autobiographischen Gedächtnisabruf aktiviert waren, wobei diese Aktivierung deutlicher in der linken Hemisphäre zu sehen waren.

Es stellt sich die dabei natürlich die Frage, ob das beschriebene Kernnetzwerk des autobiographischen Gedächtnisses wirklich spezifisch für dieses ist oder ob es Überschneidungen zum episodischen und semantischen Gedächtnis gibt. Es scheint, dass es ein gemeinsames neuronales Netzwerk gibt, was dem deklarativem Gedächtnisabruf zugrunde liegt, unabhängig von den Gedächtnisinhalten (autobiographisch, episodisch, semantisch) (Burianova & Grady, 2007; Burianova, McIntosh, & Grady, 2010). Dieses gemeinsame Netzwerk besteht laut Burianova et al. (2010) aus dem linken Gyrus lingualis, dem Thalamus, Caudate Nucleus, dem linken Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior (IFG) und dem linken Hippocampus. Gleichzeitig fanden sie Hinweise, dass es jeweils Regionen gibt, die spezifisch für eine dieser Gedächtnisbereiche ist. Beim autobiographischen Gedächtnis ist dies das anteriore und posteriore Cingulum, der Gyrus frontalis medius bilateral, und der ventromediale PFC (Gilboa, 2004). Zudem scheint der autobiographische Gedächtnisabruf mit höherer Aktivität in der linken Amygdala, dem linken Hippocampus und dem rechten IFG im Vergleich zum semantischen Gedächtnis assoziiert zu sein. Korrelationsanalysen verweisen

außerdem auf eine stärkere Kopplung dieser Strukturen untereinander im Vergleich zu semantischem Gedächtnisabruf (Greenberg et al., 2005).

Cabeza and St Jacques (2007) gehen davon aus, dass durch einen Auslösereiz Suchprozesse im Gedächtnis angestoßen werden, die vom linken lateralen PFC mediiert werden und zu einem räumlich und zeitlich spezifischen autobiographischen Ereignis führen. Der Abruf davon wird wiederum vom Hippocampus und dem retrosplenialen Cortex moderiert, durch die emotionale Verarbeitung in der Amygdala und durch Bildersymbolik in okzipitalen Regionen sowie im Precuneus verbessert. Die abgerufenen autobiographischen Erinnerungen werden dann wiederum vom vmPFC überprüft nach einem „Gefühl der Richtigkeit“, also ob die Erinnerung kohärent zum Selbstbild und korrekt erscheint.

In den letzten Jahren hat sich die Forschung auch der Fragestellung gewidmet, inwieweit bestimmte Qualitäten und Merkmale der abgerufenen Erinnerungen die neuronale Aktivierung beeinflussen. So zeigte sich, dass Geschlecht und Alter sowohl die Lateralisierung als auch die präfrontale, hippocampale und parahippocampale Beteiligung sowie Qualitäten des Abrufs (Intensität, Detail) beeinflussen (Piefke & Fink, 2005). Männer scheinen während des autobiographischen Gedächtnisabrufs den linken Parahippocampus stärker zu rekrutieren als Frauen. Frauen wiederum nutzen vermehrt den rechten dorsolateralen PFC. Die Spezifität der Erinnerung scheint keinen Einfluss auf die neuronale Aktivierung zu haben, da sich zwischen spezifischen und kategorischen autobiographischen Erinnerungen kein Unterschied fand. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der Abruf in höherem Detail sowie höherer Emotionalität mit einer höheren Aktivität des linken Hippocampus korreliert sind. Das Level der persönlichen Bedeutung moduliert die hippocampale Aktivierung beidseitig (Addis et al., 2004). Auch die Lebhaftigkeit der Erinnerung scheint einen Einfluss auf die Aktivierung zu haben (Sheldon & Levine, 2013). Lebhafte Erinnerungen rufen eine höhere Aktivierung im rechten frontalen Cortex, linker Insula und Hippocampus, bilateralen PCC, Nucleus caudatus und Thalamusregionen hervor, was einen direkten Modus des Abrufs widerspiegelt. Nicht-lebhaft

Erinnerungen hingegen führten zu einer höheren Aktivität im Cingulum, rechten Gyrus frontalis medius, dem rechten Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius, sowie laterale und posteriore Regionen des Thalamus. Dieses Aktivierungsmuster wird als ein anstrengenderer oder generierender Modus des Abrufs interpretiert. Zudem ist die Aktivierung im linken Hippocampus höher bei nicht-lebhaften alten Erinnerungen im Vergleich zu jungen und älteren lebhaften Erinnerungen (Sheldon & Levine, 2013).

Besondere Bedeutung wurde dem Unterschied zwischen neuen (in der Literatur oft *recent*) und alten (in der Fachliteratur *remote*) Erinnerungen beigemessen, da es scheint, dass besonders neue neutrale Erinnerungen in höherer Spezifität abgerufen werden im Vergleich zu alten neutralen Erinnerungen (Tollenaar, Elzinga, Spinhoven, & Everaerd, 2009). Piefke, Weiss, Zilles, Markowitsch, and Fink (2003) untersuchten in einer fMRT-Studie, die Aktivierung des Hippocampus in Abhängigkeit des Alters der Erinnerung und fanden, dass neue Erinnerungen stärker assoziiert waren mit einer Steigerung in der Aktivität bilateral im retrosplenialen Cortex sowie in den Hippocampi. Bei alten Erinnerungen zeigte sich keine Veränderung. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingehend, dass der Hippocampus als Distributor bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten dient, aber obsolet wird, sobald diese in v.a. neokortikalen Arealen abgespeichert werden. Unterstützt wurde die These von Maguire and Frith (2003), die beweisen konnten, dass der linke und rechte Hippocampus sich in ihrer Aktivität unterscheiden in Abhängigkeit des Alters der Erinnerungen. Der rechte Hippocampus zeigte eine verringerte Aktivität, je älter die Erinnerung war, der linke Hippocampus aber nicht. Die Valenz und Intensität der autobiographischen Erinnerungen scheinen dabei nicht direkt mit den Veränderungen in der Aktivität zu korrelieren, obwohl in der dorsalen Amygdala die Aktivierung bei alten Erinnerungen verringert war. Die Ergebnisse von Rekkas and Constable (2005) zeichnen hingegen ein entgegengesetztes Bild: die hippocampale Aktivität war höher bei alten als bei neuen Erinnerungen. Unabhängig davon riefen sowohl junge als auch alte Erinnerungen eine Aktivierung in folgenden Arealen hervor: parahippocampaler Gyrus, Gyrus

temporalis medius, temporoparietaler Übergang, und mediale Regionen des Cortex, die vom posterioren Cingulum bis zum Precuneus reichen. Rekkas and Constable (2005) interpretieren ihre Daten dahingehend, dass der Hippocampus eine wichtige Rolle spielt beim effizienten Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte und dass dieser Effekt über Zeit sogar stärker wird.

Neuere Studien ergänzen diese ersten Ergebnisse und sprechen dafür, dass der Hippocampus fortwährend eine wichtige Rolle im autobiographischen Gedächtnisabruf spielt unabhängig vom Alter der Erinnerungen. Bonnici et al. (2012) fanden, dass Informationen über individuelle neue und alte Erinnerungen im vmPFC und Hippocampus präsent waren, sowie in anderen MTL-Strukturen und in kortikalen Arealen. Alte Erinnerungen scheinen stärker repräsentiert im vmPFC und in der Spitze des Temporallappens im Vergleich zu jüngeren Erinnerungen. Im Hippocampus und anderen MTL-Strukturen waren Informationen über junge und alte Erinnerungen gespeichert. Soderlund, Moscovitch, Kumar, Mandic, and Levine (2012) konnten die vorbeschriebenen Befunde ergänzen und zeigen, dass das neuronale Netzwerk für autobiographisches Gedächtnis für alle Altersklassen einer Erinnerung aktiviert war. Besonders der Hippocampus zeigte sich bilateral aktiviert unabhängig der Zeitperiode. Im anterioren Teil des Hippocampus zeigte sich eine steigende Aktivierung für Erinnerungen, die bis zu einem Jahr alt waren, im posterioren Hippocampus zeigte sich ein leichter, aber nicht-signifikanter Abstieg in der Aktivierung über die Zeit. Es verdichten sich somit die Hinweise, dass der Hippocampus eine Rolle im autobiographischen Gedächtnisabruf unabhängig vom Alter der Erinnerung spielt, wobei anteriore Gebiete des Hippocampus Informationen von sowohl jungen (2 Wochen) als auch alten Erinnerungen (10 Jahre) enthält, posteriore Gebiete aber nur Informationen zu alten Erinnerungen (Bonnici, Chadwick, & Maguire, 2013).

Der autobiographische Gedächtnisabruf stützt sich also auf ein neuronales Kernnetzwerk, das aus dem ventrolateralen PFC, dem PCC, dem temporoparietalen Übergang, dem MTL, dem lateralen Temporallappen sowie dem Cerebellum besteht. Die Ausprägung des

Aktivierungsmuster dieses autobiographischen Kernnetzwerkes hängt jedoch von verschiedenen Faktoren, wie Geschlecht, Lebhaftigkeit und Alter der Erinnerung ab.

1.2 Autobiographisches Gedächtnis bei psychischen Erkrankungen

Zur Untersuchung des autobiographischen Gedächtnisses wird häufig der Autobiographische Gedächtnistest (AMT, aus dem engl. autobiographical Memory Test) nach Williams and Broadbent (1986) eingesetzt, der zum besseren Verständnis der im folgenden geschilderten Studienlage an dieser Stelle ausführlich beschrieben werden soll. In diesem Test werden die Versuchspersonen gebeten, zu einem bestimmten Hinweiswort eine Erinnerung aus der eigenen Biographie abzurufen und zu beschreiben. Als Hinweiswörter dienen meist Adjektive oder Subjektive mit einer emotionalen Konnotation. Die Beschreibung der Erinnerung soll meist in schriftlicher Form gegeben werden und wird im Anschluss durch mindestens einen unabhängigen Prüfer hinsichtlich der Nennung verschiedener Kriterien bewertet: die ausgeführte Aktivität, der Zeitpunkt, die anwesenden Personen und der Ort, an dem das Ereignis stattfand. Wenn die Versuchsperson drei oder mehr dieser Kriterien spontan benennt, wird die Erinnerung als spezifisch eingestuft. Eine hohe Anzahl spezifischer Erinnerungen spricht für eine hohe Detailliertheit und einen guten Zugriff auf das autobiographische Gedächtnis. Sollte die Versuchsperson weniger als drei der Kategorien spontan benennen, wird die Erinnerung als *kategorisch* bezeichnet. Hierbei ist eine geringe Detailliertheit charakteristisch oder Versuchspersonen beziehen sich nicht auf eine einzelne Situation, sondern auf mehrere („Immer wenn ich...“). Eine hohe Anzahl von kategorischen Erinnerungen bezeichnen Williams and Broadbent (1986) als *Overgeneral Memory* (siehe auch Kapitel 1.1).

Übergeneralisierung ist ein gut dokumentierter Befund in der Major Depression. Wiederholt wurde demonstriert, dass depressive Patienten weniger spezifische autobiographische Erinnerungen abrufen als gesunde Personen (Renneberg, Theobald, Nobs,

& Weisbrod, 2005; Schlosser et al., 2010; J. M. Williams et al., 2007) und somit auf weniger Details zugreifen können. Neben der Major Depression findet sich übergeneralisiertes Gedächtnis aber auch in anderen affektiven Störungen, wie der postnatalen Depression oder der Bipolaren Störung, sowie bei in Remission befindlichen Depressionen und Stichproben mit einer subklinischen depressiven Symptomatik (J. M. G. Williams et al., 2007). Es ist bis heute jedoch unklar, ob das übergeneralisierte autobiographische Gedächtnis bei depressiven Patienten eher eine Folge der Erkrankung oder einen Vulnerabilitätsfaktor darstellt. Zur Klärung dieser Fragestellung werden immer wieder depressive und gesunde Stichproben verglichen, sowie Verlaufsstudien herangezogen. Für die These, dass das übergeneralisierte autobiographische Gedächtnis bei Depression eher eine Folge der Erkrankung darstellt, spricht die Studie von Mackinger, Pachinger, Leibetseder, and Fartacek (2000). Die Autoren konnten zeigen, dass gesunde Frauen ohne Depression in der Krankheitsanamnese circa doppelt so viele spezifische Erinnerungen abriefen wie Frauen mit remittierter Depression, jedoch wesentlich weniger kategorische Erinnerungen. Frauen in Remission riefen hingegen signifikant mehr kategorische Erinnerungen zu negativen Hinweiswörtern ab als gesunde Frauen. Das verweist darauf, dass sich übergeneralisiertes Gedächtnis während einer depressiven Episode entwickelt und auch bei Remission der Symptomatik bestehen bleibt. Nandrino, Pezard, Posté, Réveillère, and Beaune (2002) konnten zudem zeigen, dass das Defizit im autobiographischen Gedächtnis abhängig von der Anzahl der depressiven Episoden ist. Mit höherer Anzahl der depressiven Episoden kommt es zu einem Anstieg von kategorischen positiven Erinnerungen, während sich kein Unterschied bei negativen Erinnerungen fand. Das verweist darauf, dass vor allem der Zugriff auf positive Erinnerungen bei depressiven Patienten erschwert ist. Nach einer klinischen Verbesserung zeigte sich bei rezidivierenden Depressionen weiterhin ein Defizit im autobiographischen Gedächtnis, wohingegen die Leistung von Personen mit der ersten Episode sich der Leistung von Gesunden annäherte. Brittlebank, Scott, Williams, and Ferrier (1993) fanden, dass die Übergeneralisierung des autobiographischen Gedächtnisses bei der ersten

Erhebung, besonders bei positiven Erinnerungen, stark korreliert mit einer fehlenden Verbesserung der depressiven Symptomatik bei einer Follow-Up-Untersuchung nach 7 Monaten war. Die Autoren vermuten daher, dass es sich bei der Übergeneralisierung um ein Merkmal (*trait*) der Depression handelt.

Für übergeneralisiertes autobiographisches Gedächtnis als Vulnerabilitätsfaktor sprechen verschiedene Verlaufsstudien. Peeters, Wessel, Merckelbach, and Boon-Vermeeren (2002) fanden in einer Untersuchung, dass die Gedächtnisperformanz relativ stabil über den Verlauf der Zeit war, auch wenn die Schwere der depressiven Symptomatik abnahm. Eine höhere Spezifität für negative autobiographische Erinnerungen war assoziiert mit einer verbesserten Prognose, was sich in einer geringeren Ausprägung der depressiven Symptomatik bei der Folgeuntersuchung äußerte. Die Autoren vermuten daher, dass die Dysfunktion des autobiographischen Gedächtnisses einen Vulnerabilitätsfaktor darstellt, welcher den Langzeitverlauf der Depression beeinflusst. Insgesamt scheint eine hohe Ausprägung der Übergeneralisierung des autobiographischen Gedächtnisses sich ungünstig auf die Prognose bei einer depressiven Störung auszuwirken (Gibbs & Rude, 2004; Jennifer A Sumner, Griffith, & Mineka, 2010).

Es gibt auch Hinweise, dass die Übergeneralisierung des autobiographischen Gedächtnisses nicht allein mit der depressiven Symptomatik zusammenhängt, sondern auch mit der Erfahrung traumatischer Erlebnisse (Burnside, Startup, Byatt, Rollinson, & Hill, 2004; Hermans et al., 2004), da die Anzahl der kategorischen und somit unspezifischen Erinnerungen bei Frauen mit einer Depression deutlich damit assoziiert waren, ob und wie lange diese Frauen in der Vergangenheit Missbrauch erlebt haben. Es gibt aber auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen übergeneralisiertem Gedächtnis und den Missbrauchserlebnissen finden (Gibbs & Rude, 2004).

Bei Depression lassen sich nicht nur Veränderungen in der Spezifität des autobiographischen Abrufs beobachten, sondern auch Abweichungen in der neuronalen

Aktivität während des Abrufs. Bei depressiven Patienten wurde die neuronale Aktivierung im autobiographischen Gedächtnisabruf umfangreich von der Arbeitsgruppe um Young und Kollegen untersucht. Sie konnten zeigen, dass depressive Patienten im autobiographischen Gedächtnisabruf das gleiche Netzwerk nutzen wie gesunde Personen, welches Regionen des PFC (inkl. vIPFC, dlPFC, vmPFC), Amygdala, Hippocampus und Parahippocampus, temporoparietalen Cortex und das Cerebellum umfasst (K. D. Young et al., 2012). Die Ausprägung der Aktivierung in einzelnen Regionen scheint beim spezifischen Gedächtnisabruf aber verändert (Hach, Tippett, & Addis, 2014; K. D. Young, Bellgowan, Bodurka, & Drevets, 2013, 2014). Besonders auffällig ist dabei eine gut dokumentierte verstärkte Aktivierung im Hippocampus und Parahippocampus (Hach et al., 2014; K. D. Young et al., 2014; K. D. Young et al., 2012). Die Autoren vermuten dahinter, eine erhöhte Schwierigkeit, autobiographische Erinnerungen abzurufen, oder einen kompensatorischen Prozess, um eine Atrophie im hippocampalen Bereich auszugleichen. Interessant ist, dass diese Überaktivierung auch bei remittierten Depressionen zu finden ist, was dafür spricht, dass sich das Aktivierungsmuster bei Rücklauf der depressiven Symptomatik nur teilweise normalisiert (K. D. Young et al., 2014; K. D. Young, Bellgowan, Bodurka, & Drevets, 2015). Zusätzlich scheint Depression mit einer Veränderung der Amygdala-Aktivität im autobiographischen Gedächtnis einherzugehen (K. D. Young, Siegle, Bodurka, & Drevets, 2015). Beim Abruf spezifischer negativer Erinnerungen schien die Aktivierung der Amygdala bei Depressiven im Vergleich zur Kontrollgruppe stärker, beim Abruf positiver Erinnerungen hingegen geringer. Neben den Veränderungen der Aktivierungsmuster scheint auch die Konnektivität der am autobiographischen Gedächtnisabruf beteiligten Hirnregionen untereinander bei Depression geringer zu sein (Hach et al., 2014).

Der AMT wurde auch zur Untersuchung des autobiographischen Gedächtnisses bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung eingesetzt (Bech, Elklit, & Simonsen, 2015). Anders als bei Depression und PTBS scheint die Übergeneralisierung des autobiographischen

Gedächtnisses nicht charakteristisch für das Störungsbild der Borderline-Persönlichkeitsstörung zu sein (Arntz, Meeren, & Wessel, 2002; Kremers, Spinhoven, & Does, 2004; Renneberg et al., 2005), dafür aber eine schlechtere narrative Struktur der Erinnerung, sowie einen höheren Anteil an negativen frühen Erinnerungen. In Studien, die eine geringere Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses bei Borderline-Persönlichkeitsstörung fanden, schien dies eher von anderen Faktoren abhängig zu sein, wie Depression als Komorbidität (Kremers et al., 2004; Van den Broeck, Claes, Pieters, & Raes, 2012), eine erhöhte Dissoziationsneigung (Jones et al., 1999), ein Suizidversuch in der Vorgeschichte (Maurex et al., 2010) oder ein geringeres Bildungsniveau (Reid & Startup, 2010). Inwiefern die neuronale Aktivierung bei BPS abweicht, ist bisher nicht untersucht worden.

Zusammenfassend sind Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörungen gekennzeichnet durch Abweichungen im autobiographischen Gedächtnis. Depression geht mit einem erschwerten Abruf spezifischer Erinnerungen und Veränderungen in der neuronalen Aktivierung während des Abrufprozesses einher. Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist eher durch Veränderungen der narrativen Struktur charakterisiert. Übergeneralisierte Erinnerungen finden sich hier eher in Abhängigkeit von depressiver Symptomatik oder Dissoziation.

1.3 Cortisol und dessen Einfluss auf die Gedächtnisleistung

Cortisol ist ein Stresshormon und gehört zur Gruppe der Glucocorticoide. Es ist ein Produkt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA). Wenn diese durch Stressoren aktiviert wird, schüttet der Hypothalamus das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) aus und stimuliert dadurch die Hypophyse, die dann Adrenocorticotropin (ACTH) freisetzt. ACTH wiederum sorgt dafür, dass die Nebennierenrinde Glucocorticoide freizusetzen. Beim Menschen handelt sich dabei um Cortisol.

Cortisol bindet im Gehirn an zwei Rezeptortypen, die Glucocorticoidrezeptoren (GR) und die Mineralocorticoidrezeptoren (MR). Der Mineralocorticoidrezeptor findet sich im Gehirn vornehmlich in limbischen Strukturen, wie dem Hippocampus, und im Präfrontalen Cortex in hoher Dichte. Der Glucocorticoidrezeptor hingegen ist im gesamten Gehirn exprimiert (E. R. De Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005). Da somit beide Rezeptortypen in Hirnarealen zu finden sind, die eine Rolle in Gedächtnisprozessen spielen (Burianova & Grady, 2007; Cabeza & St Jacques, 2007; Wolf, 2017), wird vermutet, dass sie eine vermittelnde Rolle bei Cortisoleffekten auf die Gedächtnisleistung spielen. Es ist gut dokumentiert, dass Cortisol die deklarative Gedächtnisleistung bei gesunden Individuen beeinflusst (De Quervain et al., 2003; Schwabe et al., 2012; Wolf, 2017; Wolf et al., 2016). Insbesondere der deklarative Gedächtnisabruf wird von Cortisol verschlechtert, sodass sich unter hohen Cortisolwerten eine schlechtere Abrufleistung zeigt. Dabei ist unklar, über welchen Rezeptortyp Effekte von Cortisol und Stress auf das Gedächtnis vermittelt werden. Bisher wurden diese Effekte vor allem dem Glucocorticoidrezeptor zugeschrieben, aber Studien betonen zunehmend die Wichtigkeit des Mineralocorticoidrezeptoren (E. De Kloet, 2013). Eine Methode, die Rolle der Rezeptoren unabhängig voneinander zu untersuchen, ist der Einsatz von MR- und GR-Agonisten, beispielsweise Fludrocortison als MR-Agonist. Der Vorteil dabei ist, dass diese Stoffe eine hohe Affinität zu einem Rezeptortypen besitzen und nur diesen stimulieren. Fludrocortison¹ als MR-Agonist bindet daher vor allem an den Mineralocorticoidrezeptor, seine GR-Affinität ist minimal und kann außer Acht gelassen werden (Agarwal, Coupary, & Philippe, 1977). Andersherum ist es aber auch möglich, einen bestimmten Rezeptor durch einen Antagonisten zu blockieren, wie beispielsweise den MR mittels der Substanz Spironolacton. Die Stimulation des MR durch Fludrocortison (0.4 mg) scheint zu einer Verbesserung des verbalen Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen (C. Otte et al., 2015) sowie zu einer

¹ Für eine ausführliche Beschreibung der pharmakologischen Eigenschaften von Fludrocortison siehe Kapitel 3.2.5

Verbesserung der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung und des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Hinkelmann et al., 2015; Wingefeld et al., 2015) zu führen. Fludrocortison führt zu einer Inhibition der Cortisolsekretion. Es ist daher über den Testzeitraum ein Abfall der Cortisolwerte im Speichel zu beobachten. Die Ausprägung dieser Cortisolsuppression scheint dabei stark mit der Verbesserung des verbalen Gedächtnisses assoziiert zu sein (C. Otte et al., 2015). Im Gegensatz dazu führt die Blockade des MR zu einer Verschlechterung des freien Gedächtnisabrufs (Rimmele, Besedovsky, Lange, & Born, 2013). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der Mineralocorticoidrezeptor eine wichtige Rolle im Gedächtnis spielt und seine Stimulation sich förderlich auf die Gedächtnisleistung auswirkt.

Befunde aus Bildgebungsstudien in gesunden Stichproben legen nahe, dass Cortisol die Gedächtnisleistung beeinträchtigt, da es zu einer Deaktivierung der damit verbundenen Hirnareale führt. Im Ruhezustand scheint Hydrocortison (10 mg²) die Deaktivierung in limbischen Strukturen, wie der Amygdala, dem Hippocampus sowie dem Parahippocampus herbeizuführen (Lovallo, Robinson, Glahn, & Fox, 2010), wobei sich unter einer höheren Dosis (20 mg) zusätzlich eine verringerte Aktivität im rechten Gyrus frontalis superior, dem linken Putamen und dem rechten Precuneus nachweisen ließ (Oei et al., 2007). In einer PET-Studie von Yehuda et al. (2010) zeigte sich nach einer Dosis von 17,5 mg Hydrocortison im Vergleich zu Placebo eine reduzierten Aktivierung im Hippocampus in einer Stichprobe von Golfkrieg-Veteranen ohne PTBS. Yehuda und Kollegen konnten in einer direkt nach dem PET durchgeführten neuropsychologischen Untersuchung in dieser Stichprobe auch erstmals eine von Hydrocortison induzierte Verschlechterung der episodischen Gedächtnisleistung nachweisen.

Neben der Verabreichung von Hydrocortison eignen sich auch sogenannte „Stress-Tests“ zur gezielten Erhöhung der Cortisolwerte im Speichel. Der bekannteste ist dabei der Trier

² 10 mg Hydrocortison führen zu einem Anstieg des Cortisols im Speichel, der vergleichbar mit einem moderaten Stressor ist.

Social Stress Test (TSST) (Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993) oder die für Bildgebungsstudien angepasste Variante namens Montreal Imaging Stress Test (MIST) (Dedovic et al., 2005). Pruessner et al. (2008) gelang es mit dem MIST nachzuweisen, dass Stress, und somit Cortisol, zu einer Deaktivierung des limbischen Systems führt. Dieser Effekt zeigte sich tatsächlich nur bei den Probanden, die auch mit einem Anstieg des Cortisols auf den Stresstest reagierten und war somit direkt auf Cortisol zurückzuführen. Betroffen von der Deaktivierung waren im limbischen System der Hippocampus, die Amygdala, die Insula, der Hypothalamus, das ventrale Striatum, der medoorbitofrontale Cortex und der PCC. Besonders im Hippocampus schien das Ausmaß der Deaktivierung mit dem Ausmaß der Cortisolausschüttung assoziiert zu sein. Cortisol scheint neben der Aktivierung von bestimmten Hirnarealen, hier vor allem Strukturen, die mit Gedächtnisfunktionen assoziiert sind, auch die funktionale Konnektivität zwischen Amygdala und dem PFC zu beeinflussen (Kogler et al., 2016; Veer et al., 2012).

Bisher gibt es jedoch nur wenige Untersuchungen, die die unmittelbare Wirkung von Cortisol auf die Hirnaktivität unmittelbar während Gedächtnistests untersucht haben. Aber auch hier gibt es erste Hinweise darauf, dass die Cortisol-induzierte Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen durch die Deaktivierung betroffener Hirnareale vermittelt wird. De Quervain et al. (2003) präsentierten einer Stichprobe im fMRT eine Liste am Tag zuvor gelernter sowie unbekannter Wörter. Hydrocortison (25 mg) führte zu einer Verschlechterung der Wiedererkennungsleistung der bekannten Wörter und zu einer verringerten Hirndurchblutung in posterioren Arealen des MTL, besonders im Parahippocampus, im linken visuellen Cortex und im Cerebellum. Auch nach Einsatz des TSST scheint sich die Aktivierung des Hippocampus während des Gedächtnisabrufs, vor allem im posterioren Teil, zu verringern (Weerda, Muehlhan, Wolf, & Thiel, 2010). Es scheint zudem eine Verbindung zwischen der Cortisol-induzierten Deaktivierung des Präfrontalen Cortex und dem limbischen System und Enkodierungsprozessen (M. J. Henckens et al., 2012), dem Arbeitsgedächtnis (Marloes JAG

Henckens, van Wingen, Joëls, & Fernández, 2011), dem Erwerb (Tabbert et al., 2010) und dem Löschen einer Furchtreaktion (Kinner, Merz, Lissek, & Wolf, 2016; Tabbert et al., 2010) zu geben.

Bei psychischen Störungen, wie Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung, gibt es bisher wenig Untersuchungen zur Rolle des Mineralocorticoidrezeptors. Bei depressiven Patienten scheint die MR Stimulation mittels Fludrocortison zu einer Verbesserung des verbalen Gedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen zu führen (Hinkelmann et al., 2009; C. Otte et al., 2015). Bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung wirkt sich Fludrocortison abhängig von der Aufgabenstellung aus. Anders als bei Gesunden und Depression scheint die MR-Stimulation eher zu einer Verschlechterung des verbalen und des visuell-räumlichen Gedächtnisses zu führen (Wingenfeld et al., 2015), während das Arbeitsgedächtnis im Vergleich zu Placebo verbessert ist (Wingenfeld et al., 2014). Inwiefern Cortisol die neuronale Aktivierung gedächtnisassoziierter Hirnareale beeinflusst, wurde bei Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung bisher nicht untersucht.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Cortisol bei Gesunden den deklarativen Gedächtnisabruf verschlechtert. Die Verschlechterung des Gedächtnisabrufs durch Cortisol scheint durch eine Deaktivierung in den für Gedächtnisprozesse relevanten Hirnarealen (wie beispielsweise den Hippocampus und Parahippocampus) zustande zu kommen. Das Ausmaß der Deaktivierung hängt von der Höhe des Cortisolanstiegs ab. Dabei scheint der Mineralocorticoidrezeptor eine zentrale Rolle zu spielen. Es konnte schließlich gezeigt werden, dass durch die Stimulation des MR eine Verbesserung der verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisleistung erreicht werden kann, wobei die Blockade des MR zu einer Verschlechterung führt.

1.4 Der Einfluss von Cortisol auf das Autobiographische Gedächtnis in gesunden und psychisch erkrankten Stichproben

Tollenaar et al. (2009) bieten basierend auf Conways (2000) und Williams' (2007) Modellen eine Erklärung dafür, warum auch beim autobiographischen Gedächtnis eine Beeinträchtigung durch Cortisol anzunehmen ist. Sie gehen davon aus, dass Cortisol dazu führen könnte, dass der Suchprozess nicht bis zum Level des ereignisspezifischen Wissens verläuft, sondern auf einem höheren Level abgebrochen wird und Erinnerungen somit weniger spezifisch abgerufen werden. Dieser vorzeitige Abbruch des Suchprozesses in der autobiographischen Wissensbasis könnte dadurch zustande kommen, dass Cortisol jeden Faktor, den das CaR-FA-X-Modell nach Williams (2007) als Ursache für übergeneralisierte Erinnerungen heranzieht (Rumination, exekutive Kontrolle, funktionale Vermeidung), beeinflusst. Cortisol verringert die Arbeitsgedächtnisleistung als Teil der Exekutivfunktionen. Stressoren können (negative) Selbstschemata aktivieren, welche wiederum Rumination hervorrufen. Cortisol wäre somit keine direkte Ursache des übergeneralisierten Gedächtnisses, würde aber von Williams postulierte Faktoren gegebenenfalls in ihrer Wirkung verstärken.

Der Einfluss von Cortisol auf das Autobiographische Gedächtnis hat im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis bisher wenig Aufmerksamkeit erhalten. Erste Hinweise darauf, dass auch der autobiographische Gedächtnisabruf durch Cortisol beeinträchtigt wird, lieferten Buss, Wolf, Witt, and Hellhammer (2004), die Versuchspersonen den AMT nach der Gabe von 10mg Hydrocortison absolvieren ließen. Cortisol schien im Vergleich zu Placebo zu einer verringerten Gedächtnisperformanz, im Sinne einer geringeren Anzahl spezifischer Erinnerungen, zu führen, wobei sich dies vor allem auf neutrale Erinnerungen beschränkt (Wingenfeld, Driessen, Schlosser, et al., 2013). Repliziert werden konnten diese Ergebnisse von Schlosser et al. (2010), die ebenfalls nach 10 mg Hydrocortison eine geringere Anzahl spezifischer Erinnerungen im Vergleich zu Placebo fanden. Die Verschlechterung durch Hydrocortison scheint jedoch in Abhängigkeit der Dosis aufzutreten (K. Young, Drevets,

Schulkin, & Erickson, 2011), wobei nur eine höhere Dosis in Abhängigkeit zum Körpergewicht (M=31.8 mg) zu einer Reduktion der Anzahl spezifischer Erinnerungen führte, eine moderate Dosis (M=10.9 mg) jedoch nicht. Dies könnte der Grund sein, warum ein psychosozialer Stressor, wie der TSST, den autobiographischen Gedächtnisabruf ebenfalls nicht zu stören schien (Tollenaar et al., 2009), da hier die im Speichel gemessenen Cortisolwerte mit denen nach einer moderaten Dosis Hydrocortison zu vergleichen waren.

Es gibt bisher nur eine Studie (K. D. Young, Preskorn, et al., 2016), die untersucht, ob die Effekte von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis über den Glucocorticoid- oder den Mineralocorticoidrezeptor vermittelt werden. Young und Kollegen untersuchten eine relativ kleine Stichprobe (N=10) mittels des AMT von Williams and Broadbent (1986) nach der Gabe von 600 mg Spironolacton als MR-Antagonist, 600 mg Mifepriston als GR-Antagonist oder Placebo. Der Einsatz eines GR-Antagonisten und somit eine GR-Blockade führte zu einer verbesserten autobiographischen Gedächtnisleistung im Sinne einer höheren Anzahl spezifischer Erinnerungen. Die Blockade des MR hingegen führte dazu, dass vermehrt kategorische Erinnerungen abgerufen worden. Somit scheint im autobiographischen Gedächtnis sowohl der GR als auch der MR eine Rolle zu spielen.

Bei depressiven Patienten scheint Cortisol den autobiographischen Gedächtnisabruf nicht zu beeinflussen. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen den basalen Cortisolwerten, also ohne pharmakologische Manipulation, und der Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses zu geben (Barnhofer, Kuehn, & de Jong-Meyer, 2005). Auch nach der Gabe von Hydrocortison (10 mg) im Vergleich zu Placebo fand sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der abgerufenen Erinnerungen bei depressiven Patienten (Schlosser et al., 2010), wobei sie insgesamt weniger spezifische Erinnerungen als die gesunde Kontrollgruppe abriefen. Cortisol scheint sich bei depressiven Patienten aber auch bei anderen Gedächtnisdomänen nicht verschlechternd auszuwirken (Wingenfeld & Wolf, 2015). Der fehlende Effekt von Cortisol auf

kognitive Prozesse bei Depression wird oft auf eine reduzierte GR-Sensitivität oder eine verringerte Funktion der GR zurückgeführt.

Auch bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung gibt es erste Hinweise, dass Hydrocortison (10 mg) zu einer Verbesserung des autobiographischen Gedächtnisabrufs führt (Wingenfeld, Driessen, Terfehr, et al., 2013), wobei dies zum Teil von komorbiden Erkrankungen abzuhängen scheint, da Cortisol keinen Einfluss auf die Spezifität der Erinnerungen hatte, wenn komorbid eine Depression bestand.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cortisol bei Gesunden auch im autobiographischen Gedächtnis zu einer Verschlechterung des Gedächtnisabrufs führt. Dabei scheint sich dieser cortisol-induzierte Effekt vor allem bei neutralen Erinnerungen und in Abhängigkeit der verabreichten Dosis von Hydrocortison zu zeigen. Sowohl der GR als auch der MR spielen im autobiographischen Gedächtnis eine Rolle, wobei sich eine Blockade des GR verschlechternd auf die Gedächtnisspezifität auswirkt, die Blockade des MR aber verbessernd. Bei Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung unterscheidet sich der Effekt von Cortisol im Vergleich zu Gesunden. Bei depressiven Patienten hatte Cortisol keinen Einfluss auf den autobiographischen Gedächtnisabruf, wobei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung nach Hydrocortison vermehrt spezifische Erinnerungen abriefen. Die Rolle des MR im autobiographischen Gedächtnis wurde bei diesen Störungsbildern bisher kaum untersucht.

2 Ziele und Methoden

2.1 Fragestellung und Hypothesen

Diese Promotion verfolgte das Ziel, den Einfluss von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis zu untersuchen. Wie bereits in Kapitel 1.3 dargestellt, ist vielfach gezeigt worden, dass Cortisol den Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte verschlechtert. Der Einfluss auf das autobiographische Gedächtnis ist deutlich schlechter untersucht, aber es gibt erste Hinweise, dass auch hier der Abruf unter erhöhten Cortisolwerten erschwert ist. Cortisol führt bei Gesunden zu einer verringerten Anzahl spezifischer Erinnerungen (siehe Kapitel 1.4). Bei verschiedenen psychischen Erkrankungen scheint sich dieser Cortisoleffekt im autobiographischen Gedächtnis jedoch anders zu verhalten.

In diesem Promotionsprojekt wurden als mögliche Einflussfaktoren dieses Cortisoleffekts der Mineralocorticoidrezeptor (Studie 1), Alter und Valenz der autobiographischen Erinnerung (Studie 2) und von Cortisol induzierte Veränderungen in der neuronalen Aktivierung (Studie 3) untersucht. Im Nachfolgenden sollen die Fragestellungen und entsprechenden Hypothesen für alle drei Studien einzeln vorgestellt werden.

2.1.1 Studie 1: MR-Stimulation und Autobiographisches Gedächtnis

Es gibt erste Hinweise darauf, dass erhöhte Cortisolwerte nach der Gabe von Hydrocortison den autobiographischen Gedächtnisabruf bei gesunden Personen (i. S. einer reduzierten Spezifität) verschlechtern, bei depressiven Patienten nicht beeinflussen und bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung sogar verbessern (siehe Kapitel 1.4). Hydrocortison stimuliert jedoch sowohl Glucocorticoid- als auch Mineralocorticoidrezeptoren, sodass nicht eindeutig ist, auf welchen Rezeptor die Effekte von Cortisol zurückzuführen sind. Jüngere Studien betonen jedoch die Wichtigkeit des MR. Tatsächlich zeigte sich nach der gezielten Stimulation des MR durch den MR-Agonisten Fludrocortison eine Verbesserung des verbalen

und visuell-räumlichen Gedächtnis bei Gesunden und depressiven Patienten. Bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung führte die MR-Stimulation hingegen zu einer Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses. Die Rolle des MR im autobiographischen Gedächtnis wurde bisher nicht untersucht.

Fragestellung: Wie beeinflusst die Stimulation des Mineralocorticodrezeptors mittels Fludrocortison (MR-Agonist) den autobiographischen Gedächtnisabruf bei Gesunden, depressiven Patienten und Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung?

Hypothese: Die Stimulation des MR führt zu einer Verbesserung des autobiographischen Gedächtnisabrufs in einer gesunden und einer depressiven Stichprobe. Bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung führt sie zu einer Verschlechterung der autobiographischen Gedächtnisleistung.

2.1.2 Studie 2: Cortisol und Autobiographisches Gedächtnis

Cortisol scheint die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen zu verringern, wobei sich dieser Effekt am stärksten bei neutralen Erinnerungen niederschlägt. Neben der Valenz ist auch das Alter der Erinnerung als vermittelnde Variable des Cortisoleffekts denkbar, da das Alter der Erinnerung sowohl die neuronale Aktivierung in bestimmten Hirnarealen (insbesondere Hippocampus) als auch die Spezifität der Erinnerung beeinflusst. Bisher gibt es nur eine Studie, die den Einfluss von Cortisol in Abhängigkeit des Alters der Erinnerung untersucht hat. In dieser Studie hatte ein sozialer Stressor keinen direkten Einfluss auf die Spezifität der Erinnerungen, aber jüngere neutrale Erinnerungen tendierten in Relation zum Anstieg des Cortisolspiegels dazu, weniger spezifisch zu sein (siehe Kapitel 1.4).

Fragestellung: Unterscheiden sich autobiographische Erinnerungen in einer gesunden Stichprobe in ihrer Spezifität in Abhängigkeit vom Alter und der Valenz? Wird der Einfluss von Cortisol auf den autobiographischen Gedächtnisabruf von Alter und Valenz vermittelt?

Hypothese: Jüngere Erinnerungen werden spezifischer abgerufen als ältere. Cortisol verringert die Spezifität von autobiographischen Erinnerungen, wobei dieser Effekt bei neutralen Erinnerungen am stärksten ausgeprägt ist. Cortisol beeinträchtigt vor allem die Spezifität jüngerer neutraler Erinnerungen.

2.1.3 Studie 3: Cortisol und neuronale Korrelate des Autobiographischen Gedächtnisses

Cortisol bindet an Rezeptoren, die eine hohe Dichte im Hippocampus und PFC aufweisen. Diese beiden Hirnregionen zählen neben anderen Arealen (u.a. ACC, PCC, Parahippocampus) zu dem Kernnetzwerk, welches beim autobiographischen Gedächtnisabruf aktiviert wird (siehe Kapitel 1.1.2). Das lässt vermuten, dass die Verschlechterung durch Cortisol im Gedächtnisabruf auf eine Veränderung der neuronalen Aktivität in diesen Bereich zurückzuführen ist. Tatsächlich finden sich erste Befunde in Resting-State-Untersuchungen, dass Hydrocortison, und somit erhöhte Cortisolwerte, eine Deaktivierung des Hippocampus und limbischer Strukturen verursacht. Zusätzlich konnte im deklarativen Gedächtnis nachgewiesen werden, dass die Verschlechterung des Gedächtnisabrufs mit einer reduzierten Aktivität im medialen Temporallappen einherging (siehe Kapitel 1.3). Es ist daher wahrscheinlich, dass die durch Cortisol-induzierte Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisabrufs durch eine verringerte Aktivierung im PFC und in limbischen Arealen vermittelt wird. Ob dies auch während des autobiographischen Gedächtnisabrufs der Fall ist, wurde bisher nicht untersucht. Da Cortisol aber auch zu einer Verschlechterung des autobiographischen Gedächtnisabrufs, im Sinne einer reduzierten Spezifität führt, ist davon auszugehen.

Fragestellung: Welche Hirnareale sind während des autobiographischen Gedächtnisabrufs bei Gesunden aktiviert? Zu welchen Veränderungen in der neuronalen Aktivierung führt Hydrocortison bei Gesunden während des autobiographischen Gedächtnisabrufs?

Hypothese: Es wird angenommen, dass während des AMT (Autobiographical Memory Test) Hirnareale aktiviert sind, die zum Kernnetzwerk des autobiographischen Gedächtnisses gehören (v.a. vIPFC, dlPFC, MTL, PCC, temporoparietaler Übergang). Hydrocortison führt während des Abrufs zu einer Deaktivierung in diesen Arealen.

2.2 Auswahl der Studienmethoden

2.2.1 Stichprobenauswahl und Probandenrekrutierung

Für alle drei Studien wurden unterschiedliche Stichproben rekrutiert.

Für Studie 1 wurden 24 Personen mit der Diagnose einer Depression, 37 Personen mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung und 70 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahre rekrutiert. Beide Patientengruppen wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, und die Kontrollgruppe über Probandengesuche in Berliner Universitäten und Kleinanzeigen rekrutiert.

Für Studie 2 wurden 30 weibliche und 24 männliche Probanden im Alter von 18 bis 30 Jahren durch Anzeigen an der Charité Universitätsmedizin Berlin und der Freien Universität Berlin rekrutiert.

In Studie 3 wurden 33 gesunde weibliche Probanden im Alter von 18 bis 40 Jahre über Aushänge an den Berliner Universitäten und über Kleinanzeigen rekrutiert.

In allen Studien wurde mittels strukturierter Interviews das Vorliegen einer psychischen Störung untersucht. Die beiden Patientengruppen aus Studie 1 wurden mittels Mini-

International Neuropsychiatric Interview (Hergueta, Baker, & Dunbar, 1998) und SKID-II-Interview (Fydrich, Renneberg, Schmitz, & Wittchen, 1997b) untersucht, um die Diagnosen zu validieren. Auch die Kontrollgruppe absolvierte diese Interviews, um das Vorliegen einer psychischen Störung bzw. eine positive Krankheitsanamnese auszuschließen (Ausschlusskriterium). In Studie 2 und 3 wurden die Stichproben mittels SKID-I (Fydrich, Renneberg, Schmitz, & Wittchen, 1997a) untersucht, um sicherzustellen, dass keine psychische Störung vorliegt. Die strukturierten Interviews wurden von einem geschulten Psychologen durchgeführt.

In allen Studien wurden weitere Ausschlusskriterien definiert, die sich auf körperliche Grunderkrankungen sowie den Gebrauch von psychotropen Medikamenten beziehen, um so einen konfundierenden Einfluss auf die Ergebnisse durch Veränderungen der HHNA-Aktivität auszuschließen. Eine genauere Beschreibung dieser Ausschlusskriterien befindet sich in den jeweiligen Studienkapiteln. Für Studie 3 galt zusätzlich als Ausschlusskriterium, wenn eine Kontraindikation für fMRT (siehe Studie 3, Kapitel 5.3.1) vorlag.

In Studie 2 wurden Frauen nur in der lutealen Phase des Menstruationszyklus getestet, um so die Vergleichbarkeit bezüglich der Hormonlevel zu garantieren (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999). In Studie 1 und Studie 2 wurde aufgrund des höheren Aufwands (insgesamt 4-5 Studientermine) auf die Testung in einer bestimmten Zyklusphase verzichtet. Die Zyklusphasen wurden aufgezeichnet und als Kovariate in die statistischen Analysen einbezogen.

Alle Studienteilnehmer der beschriebenen Studien gaben nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis und erhielten eine angemessene Aufwandsentschädigung (20-100€ je nach zeitlichem Aufwand).

2.2.2 Randomisierung

In Studie 1 (Fludrocortison vs. Placebo) und 3 (Hydrocortison vs. Placebo) erfolgte eine automatisierte Randomisierung der Reihenfolge der Studienbedingungen bei Messwiederholung, da alle Probanden sowohl einmal nach Gabe des Medikaments und nach Gabe des Placebos getestet wurden. In Studie 2 erfolgte die Zuordnung zu einer Studienbedingung bei fehlender Testwiederholung ebenfalls randomisiert (Hydrocortison vs. Placebo). Eine genauere Beschreibung findet sich in den Kapiteln der einzelnen Studien (siehe Kapitel 3, 4, 5).

2.2.3 Verblindung

Alle drei Studien wurden mit einem doppelblinden Studiendesign durchgeführt. Somit waren weder Proband noch Versuchsleiter über die jeweilige Studienbedingung (Medikament vs. Placebo) zum Testzeitpunkt informiert. Alle Studien waren placebo-kontrolliert.

2.2.4 Autobiographischer Gedächtnistest

In allen drei Studien wurden Versionen des Autobiographischen Gedächtnistests (AMT) nach Williams and Broadbent (1986) als Maß der Spezifität des autobiographischen Gedächtnisabrufs angewandt. In diesem Test werden die Versuchspersonen gebeten, zu einem vorgegebenen Hinweiswort eine eigene autobiographische Erinnerung abzurufen und zu verschriftlichen. Die Antwort wird dann hinsichtlich verschiedener Kriterien (Ort, Zeit, Aktivität, beteiligte Personen) hinsichtlich ihrer Spezifität bewertet. Benennt eine Versuchsperson mindestens drei dieser Kriterien und bezieht sich die Erinnerung auf einen einzelnen Tag, wird sie als spezifisch eingeschätzt. Werden drei Kriterien genannt, die Erinnerung bezieht sich aber auf einen Zeitraum über einen Tag hinweg, wird die Erinnerung als ausgedehnt eingestuft. Bezieht sich die Versuchsperson in ihrer Beschreibung auf weniger

als drei Kriterien oder handelt es sich um wiederholte Tätigkeiten (z. B. „Immer, wenn ich aufräume...“) wird die Erinnerung als kategorisch (und somit unspezifisch) eingeschätzt. Ruft der Proband keine Erinnerung ab, wird dies als „non memory“ (keine Erinnerung) verzeichnet. In allen drei Studien und damit allen drei Versionen des AMT, die in dieser Dissertation Anwendung fanden, wurde dieses Beurteilungssystem beibehalten. Zudem wurden die Antworten in allen drei Studien von zwei unabhängigen Personen beurteilt. Sobald diese eine Erinnerung unterschiedlich bewerteten, wurde ein unabhängiger dritter Rater hinzugezogen, um eine abschließende Beurteilung zu leisten. Die Versionen des AMT in den drei Studien unterschieden sich hinsichtlich der Testdurchführung und der Hinweiswörter, worauf nachfolgend näher eingegangen werden soll.

In Studie 1 wurde eine modifizierte Version des AMT verwendet, die bereits in anderen Studien angewendet wurde und dort näher beschrieben ist (Buss et al., 2004; Schlosser et al., 2010). Dabei handelt es sich mit sechs Hinweiswörtern (2 positiv, 2 neutral, 2 negativ) um die kürzeste Version des AMT, die in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde.. Da es in der Studie eine Messwiederholung gab, wurden zwei Parallelversionen des AMT benutzt, wobei die Testreihenfolge randomisiert wurde. Alle Hinweiswörter waren deutsche Adjektive und wurden in den oben genannten Versionen bereits eingesetzt

In Studie 2 wurde eine Version des AMT mit 20 Hinweiswörtern (6 positiv, 8 negativ, 6 neutral) verwendet. Die Hinweiswörter wurden auf zwei Testhälften aufgeteilt. In der ersten Testhälfte wurden die Versuchspersonen instruiert, eine „neue“ Erinnerung aus der letzten Woche abzurufen. In der zweiten Testhälfte wurde eine „alte“ Erinnerung abgefordert, die circa ein Jahr alt sein sollte. Beide Testhälften wurden den Probanden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Diese Version des AMT wurde erstmalig angewendet, um die Fragestellung zu beantworten, inwiefern der Effekt von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis in Abhängigkeit steht vom Alter der Erinnerung. Hinsichtlich Instruktion und Rating der Spezifität der autobiographischen Erinnerungen unterschied sich der AMT nicht von der

ursprünglichen Version des AMT. Alle Hinweiswörter waren deutsche Adjektive und waren zum Teil auch in den AMT-Versionen aus Studie 1 und 2 enthalten.

In Studie 3 wurden die neuronalen Korrelate des Hydrocortison-induzierten Effekts auf das autobiographische Gedächtnis mittels fMRT untersucht. Um die Vergleichbarkeit zwischen früheren Verhaltensdaten und unseren möglichst hoch zu halten, wurde auch hier eine Modifikation des AMT nach Williams and Broadbent (1986) verwendet. Diese beruht auf einer ersten Adaption des AMT für fMRT von K. D. Young et al. (2012). Eine genaue Testbeschreibung findet sich in Kapitel 5.3.3. Hinsichtlich der Nutzung des AMT im fMRT ergaben sich bestimmte methodische Notwendigkeiten (ausreichende Itemanzahl, Ablauf, Erhebung der Spezifität), auf die hier kurz näher eingegangen werden soll. Da es sich um eine Studie mit Messwiederholung (Placebo vs. Hydrocortison) handelt, mussten insgesamt zwei Parallelversionen des AMT erstellt werden. In beiden Versionen wurde die Anzahl der Hinweiswörter auf 25 erhöht, um so eine ausreichende Itemanzahl und statistische Power zu gewährleisten, sodass insgesamt 50 deutsche Adjektive verwendet wurden, die auf die Valenzen neutral, positiv und negativ aufgeteilt waren und zum Teil dem originalen AMT entstammen. In mehreren Pilotmessungen wurde überprüft, inwieweit diese Hinweiswörter sicher eine autobiographische Erinnerung bei Probanden erzeugten. Ausreichend ergiebige Wörter wurden dann in die finale Version des AMT aufgenommen.

Der Ablauf des AMT im fMRT wurde hinsichtlich zeitlichem und inhaltlichem Ablauf möglichst nah an der Adaption von K. D. Young et al. (2012) gehalten. Den Ablauf des AMT im Scanner wird in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Wichtig ist dabei die arithmetische Kontrollaufgabe, die einerseits der Einschränkung von Rumination über eine bestimmte Erinnerung sowie der Normalisierung der BOLD-Antwort diene, die aber vom AMT in seiner ursprünglichen Form abweicht. Auch hier wurde im Rahmen der Pilotmessungen überprüft, inwiefern der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben ausreicht, um die Aufmerksamkeit darauf zu binden, gleichzeitig aber möglichst als wenig frustrierend erlebt wird. Entschieden wurde dann,

den Probanden eine Subtraktionsaufgabe mit drei vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zu präsentieren. Zudem wurde die Antwortzeit für die Indikation einer Erinnerung sowie die Beantwortung der Fragen und Rechenaufgabe begrenzt, um so eine einheitliche Scan-Zeit zu gewährleisten, was in Betracht der Halbwertszeit von Hydrocortison bedeutsam war. Damit die Probanden sich damit vertraut machen konnten, wurde ihnen vor Beginn der fMRT-Untersuchung zwei Probeläufe des AMT am Computer präsentiert und vom Studienleiter erklärt. Die Subtraktionsaufgaben und der Ablauf des AMT wurde ebenfalls in mehreren Pilotmessungen getestet.

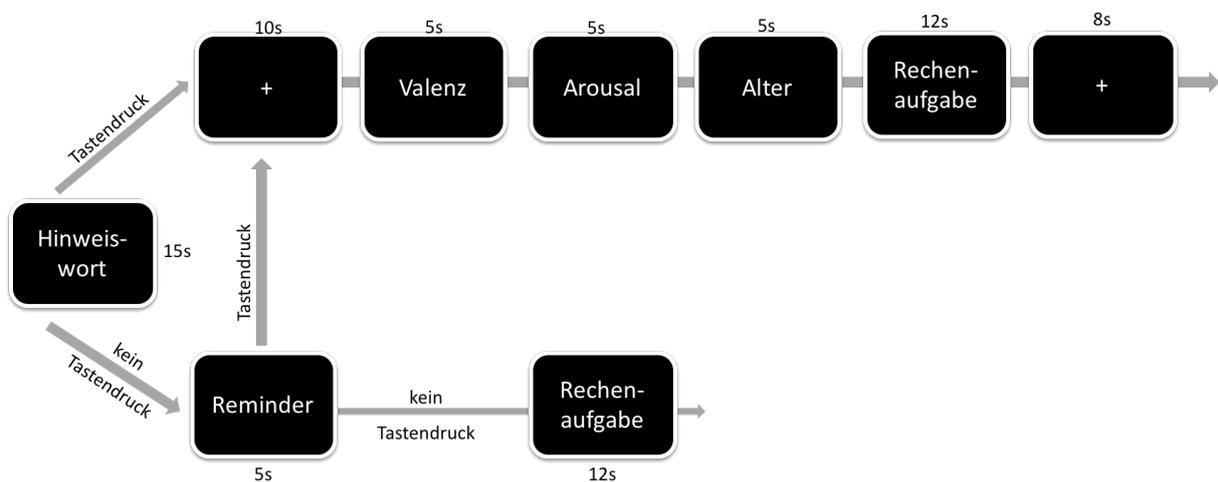


Abbildung 4. Schematische Darstellung des AMT in Studie 3 (fMRT). Eine weitere methodische Schwierigkeit ergab sich in Bezug auf die Spezifität der Erinnerungen. Im AMT wird üblicherweise die verbale oder schriftliche Antwort auf ein Hinweiswort hinsichtlich der Spezifität beurteilt. Um Bewegungsartefakte während des Scannens zu reduzieren, wurde auf eine unmittelbare mündliche Beschreibung der Erinnerung verzichtet. Stattdessen wurde den Probanden nach Abschluss der fMRT-Untersuchung eine Liste mit den im MRT präsentierten Hinweiswörtern vorgelegt. Die Probanden wurden gebeten, die zuvor im Scanner abgerufenen Erinnerungen den jeweiligen Wörtern zuzuordnen und anhand der üblichen Instruktion des AMT (Benennung von Ort, Zeit, Tätigkeit, Personen) zu beschreiben. Dabei handelte es sich

um eine zusätzliche Erhebung, da die nachträgliche Beschreibung der Erinnerungen stark fehleranfällig ist.

2.2.5 Fludrocortison und Hydrocortison

In Studie 1 wurde zur Untersuchung des Effekts der MR-Stimulation auf das autobiographische Gedächtnis der Wirkstoff Fludrocortison (0.4 mg) verwendet. Fludrocortison gehört zur Wirkstoffklasse der synthetischen Mineralocorticoide. Es handelt sich dabei um einen starken MR-Agonisten, der Mineralocorticoidrezeptoren stimuliert. Dabei ist zu beachten, dass Fludrocortison über eine geringe GR-Affinität verfügt. Die Affinität zu MR ist dabei aber bis zu 150-fach höher (Agarwal et al., 1977). Die mineralocorticoide Wirkung von Fludrocortison liegt im Vergleich zu Cortisol und im Vergleich zur fludrocortison-eigenen glucocorticoiden Wirkung deutlich höher (Karow & Lang-Roth, 2012; Kronenberg et al., 2002; D. R. Miller et al., 2017). Daher hat sich Fludrocortison bisher als „Goldstandard“ zur Erforschung von MR-Effekten bewiesen und konnte in einer Vielzahl von Studien erfolgreich eingesetzt werden, um den Effekt von MR-Stimulation auf kognitive Funktionen zu untersuchen (Hinkelmann et al., 2015; C. Otte et al., 2015; Schultebrasucks et al., 2016). Dabei hat sich eine Dosis von 0.4 mg als ausreichend erwiesen. Fludrocortison erreicht den Höchstwert circa 90 bis 120 Minuten nach Einnahme (Quinkler, Oelkers, Remde, & Allolio, 2015), daher fand die Einnahme des Wirkstoffs in Studie 1 90 Minuten vor Testbeginn statt.

In Studie 2 und 3 wurde der Wirkstoff Hydrocortison angewandt, um den Effekt von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis zu untersuchen. In beiden Studien wurden 10 mg Hydrocortison (GALEN®) in Tablettenform verabreicht. Hydrocortison gehört zur Gruppe der (natürlichen) Glucocorticoide und bindet vornehmlich an Glucocorticoidrezeptoren. Bei Nüchtereinnahme wird die maximale Serumkonzentration innerhalb einer Stunde erreicht,

wobei die Serumhalbwertszeit circa 1,5 Stunden beträgt. Die Wirkdauer von Hydrocortison beträgt 8-12 Stunden. In Studie 2 wurde Hydrocortison 75 Minuten, in Studie 3 45 Minuten vor Testbeginn verabreicht. Es ist also in beiden Studien davon auszugehen, dass die Testung unter Cortisol-Höchstwerten stattfand und die Wirkung von Hydrocortison sich über den ganzen Testzeitraum erstreckte. Es wurde eine Dosis von 10 mg verabreicht, da sich diese in vorhergehenden Studien als ausreichend bewiesen hat, um einen signifikanten Anstieg in den im Speichel nachgewiesenen Cortisolkonzentrationen herbeizuführen und die autobiographische Gedächtnisfunktion zu beeinflussen (Buss et al., 2004; Schlosser et al., 2010). Wobei zu beachten ist, dass es Hinweise gibt, dass erst Dosen über 10 mg zu einem Effekt im autobiographischen Gedächtnis führen (K. Young et al., 2011), was in der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

2.2.6 Messung von Cortisol im Speichel

In Studie 2 und 3 wurde Speichel mittels Salivetten® (Sarstedt AG & Co. KG) entnommen. Die Speichelproben wurden während des Testzeitraums bei Raumtemperatur und nach Abschluss der Testung bei -80°C gelagert, um nach Abschluss der jeweiligen Studie im Labor der Charité Universitätsmedizin Berlin analysiert zu werden. Zur genaueren Beschreibung der biochemischen Analyse siehe Kapitel 4.3.2 und 5.3.2. Cortisol wurde vor allem zu Kontrollzwecken im Speichel gemessen, um zu sicherzustellen, dass Hydrocortison bzw. Fludrocortison zu der gewünschten Veränderung der Cortisolwerte geführt hat. Nach 10 mg Hydrocortison ist ein Anstieg im Cortisolspiegel zu erwarten, nach 0.4 mg Fludrocortison ein Abfall im Vergleich zur Baseline-Messung.

In Studie 2 wurden direkt nach der Gabe von Hydrocortison und zu drei weiteren Messzeitpunkten (+45, +75, +105 Minuten) während der Testung Speichelproben entnommen.

In Studie 3 gab es insgesamt 5 Messzeitpunkte. Zwei Speichelproben wurden vor der Gabe von Hydrocortison abgenommen, um als Baseline-Messung zu dienen. Es erfolgte 45 Minuten nach der Hydrocortisongabe und damit unmittelbar vor fMRT-Untersuchung eine dritte Speichelprobe und zwei weitere nach dem fMRT.

Aufgrund des zirkadianen Rhythmus der endogenen Cortisolausschüttung mit relativ niedrigen, dafür aber stabilen Werten am Nachmittag, wurden alle Studien am Nachmittag durchgeführt mit einem Beginn zwischen 13-15 Uhr. Zudem wurden die Probanden instruiert, innerhalb einer Stunde vor Testbeginn auf Mahlzeiten und sportliche Aktivitäten zu verzichten.

2.2.7 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Alle fMRT-Untersuchungen wurden am Center for Cognitive Neuroscience Berlin (CCNB) der Freien Universität Berlin mittels eines Siemens Magnetom TrioTim (3 T) Geräts durchgeführt. Die Messungen erfolgten mit einer 12-Kanal Arrayspule und einer EPI-Sequenz. Die Anzahl der EPI-Aufnahmen des AMT variierten in Abhängigkeit der Dauer des Tasks und der Anzahl der abgerufenen Erinnerungen. Das Maximum betrug 900 EPI-Aufnahmen. Im Anschluss wurde eine hochauflösende T1-gewichtete Aufnahme für die Co-Registrierung im Rahmen der Bildvorverarbeitung erstellt. Die Bildvorverarbeitung und Datenanalyse wurde mit SPM 12 (Statistical Parametric Mapping 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und MathWorks Matlab R2015a durchgeführt.

Eine detaillierte Beschreibung der Datenerhebung und -analyse (inklusive Vorverarbeitung, Beschreibung der verwendeten Kontraste usw.) findet sich in Kapitel 5.3.4 und 5.3.5.

3 Studie 1: Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval?: A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls

Dieses Kapitel wurde veröffentlicht als:

Fleischer, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Roepke, S., & Otte, C. (2015). Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval? A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Stress*, 18(6), 718-722. doi: <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1087504>

4 Studie 2: The effect of cortisol on autobiographical memory retrieval depends on remoteness and valence of memories

Dieses Kapitel wurde veröffentlicht als:

Fleischer, J., Weber, J., Hellmann-Regen, J., Dusenberg, M., Wolf, O. T., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2017). The effect of cortisol on autobiographical memory retrieval depends on remoteness and valence of memories. *Biol Psychol*, 123, 136-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.12.010>

5 Studie 3: Neural correlates of glucocorticoids effects on autobiographical memory retrieval in healthy women

Dieses Kapitel wurde veröffentlicht als:

Fleischer, J., Metz, S., Düsenberg, M., Grimm, S., Golde, S., Roepke, S., Renneberg, B., Wolf, O. T., Otte, C., Wingefeld, K. (2019). Neural correlates of glucocorticoids effects on autobiographical memory retrieval in healthy women. *Behavioural brain research*, 359, 895-902. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.024>

6 Diskussion

Diese Dissertation hat das Ziel, den Einfluss von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis zu untersuchen. Dabei soll mehr Verständnis darüber erlangt werden, welche Faktoren den Effekt von Cortisol auf den autobiographischen Gedächtnisabruf beeinflussen. Besonders interessant als mögliche Einflussfaktoren sind dabei der Mineralocorticoidrezeptor (Studie 1), Alter und Valenz der autobiographischen Erinnerung (Studie 2) und von Cortisol induzierte Veränderungen in der neuronalen Aktivierung (Studie 3). Nachfolgend werden die Ergebnisse zusammenfassend interpretiert (Kap. 6.1), überblicksartig die Stärken und Limitationen der Studien dargestellt (Kap. 6.2) und Implikationen für zukünftige Forschung abgeleitet (Kap. 6.3). In Kapitel 6.4 findet sich abschließendes Fazit.

6.1 Zusammenfassung und Integration der Forschungsergebnisse

Ein bedeutsames Ergebnis dieser Dissertation ist, dass die Stimulation des Mineralocorticoidrezeptors keinen Einfluss auf das autobiographische Gedächtnis hat. Bisher wurden Untersuchungen zum Einfluss von Cortisol auf die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen größtenteils mit Hydrocortison durchgeführt, einer Substanz, die zu einer Erhöhung der Cortisollevel führt, aber sowohl an Mineralocorticoidrezeptoren als auch Glucocorticoidrezeptoren bindet. Hydrocortison ermöglicht daher keine Aussage darüber, über welchen Rezeptor der Effekt von Cortisol vermittelt wird. Da der Mineralocorticoidrezeptor (MR) vor allem im Hippocampus und im Präfrontalen Cortex zu finden ist (E. R. De Kloet et al., 2005), beides Hirnregionen, die stark mit dem autobiographischen Gedächtnisabruf assoziiert sind (Cabeza & St Jacques, 2007; Svoboda et al., 2006), erschien der MR naheliegend als Vermittler von Cortisoleffekten. Tatsächlich konnte in anderen Studien nachgewiesen werden, dass die Stimulation des MR zu einer Verbesserung der verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisleistung sowie des Arbeitsgedächtnisses führte (Hinkelmann et al., 2015; C. Otte et al., 2015), eine Blockade des MR diese kognitiven Bereiche jedoch negativ

beeinflusste (Christian Otte et al., 2007). Dass Fludrocortison, als MR-Agonist, in diesem Dissertationsprojekt sowohl bei gesunden Individuen als auch in den Patientengruppen keinen Einfluss auf die autobiographische Gedächtnisleistung zeigte, wurde daher dahingehend gewertet, dass der Mineralocorticoidrezeptor keine Rolle im autobiographischen Gedächtnis spielt, sondern Effekte von Cortisol eher über den Glucocorticoidrezeptor vermittelt werden. Im Jahr darauf konnten Young und Kollegen (2016) jedoch nachweisen, dass eine Blockade des MR zu einer verringerten Spezifität der autobiographischen Erinnerungen führt. Daher ist zusammenfassend eher davon auszugehen, dass die Blockierung des MR für Gedächtnisfunktionen im Allgemeinen nachteilig ist, da hier in verschiedenen Gedächtnisdomänen eine Verschlechterung nachgewiesen werden konnte. Die Stimulation des MR scheint in Bezug auf das autobiographische Gedächtnis jedoch weder bei Gesunden noch bei psychisch Erkrankten erfolgversprechend als Möglichkeit der Verbesserung der Gedächtnisleistung.

Des Weiteren konnte im Rahmen dieser Dissertation gezeigt werden, dass es einen „Neuheitseffekt“ im autobiographischen Gedächtnis gibt. Demnach werden neuere Erinnerungen, also Erinnerung, die vor geringerer Zeit abgespeichert wurden, in größerem Detail abgerufen als ältere Erinnerungen. Es ist gelungen dies nachzuweisen, indem mittels des AMT Erinnerungen von Ereignissen, die vor einer Woche stattgefunden haben, mit Ereignissen von vor einem Jahr hinsichtlich ihrer Spezifität verglichen wurden. Die Anzahl spezifischer neuerer Erinnerungen übertraf dabei die Anzahl der spezifischen alten Erinnerungen. Zudem zeigte sich ein deutlicher Valenzeffekt, da zu neutralen Hinweiswörtern signifikant mehr spezifische Erinnerungen abgerufen wurden, als zu positiven oder negativen. Dieser Valenzeffekt zeigte sich sowohl bei neuen als auch bei alten Erinnerungen. Der Neuheits- und der Valenzeffekt sind insofern bedeutsam, da Hydrocortison in dieser Studie keinen direkten Einfluss auf den autobiographischen Gedächtnisabruf hatte. Stattdessen scheint Cortisol die Spezifität autobiographischer Erinnerungen nur in Abhängigkeit von Valenz und Alter der

Erinnerung zu beeinträchtigen. So schien sich Cortisol derart auf das autobiographische Gedächtnis auszuwirken, dass bei alten, aber nicht bei neuen Erinnerungen der Valenzeffekt nach der Gabe von Hydrocortison aufgehoben schien. Das bedeutet, dass Probanden eine ähnliche Anzahl spezifischer Erinnerungen in den drei Valenzkategorien (neutral, positiv, negativ) abriefen. Das der Effekt von Cortisol vom Alter und Valenz der entsprechenden autobiographischen Erinnerung abhängt, könnte als Erklärung dienen, warum bisherige Studien in diesem Feld eher heterogene Befunde zeigen. So konnten einige Studien eine Verschlechterung im autobiographischen Gedächtnis durch Cortisol finden (Schlosser et al., 2010), wobei dieser Effekt vor allem bei neutralen Erinnerungen aufzutreten scheint (Buss et al., 2004; Wingenfeld, Driessen, Schlosser, et al., 2013). Andere Studien hingegen fanden eine Beeinträchtigung nach Cortisol nur bei höheren Hydrocortison-Dosen (K. Young et al., 2011), aber nicht nach einem psychosozialen Stressor (Tollenaar et al., 2009).

Ein weiteres Hauptergebnis dieser Dissertation ist der Nachweis, dass Hydrocortison während des autobiographischen Gedächtnisabrufs zu einer Deaktivierung im anterioren medialen Präfrontalen Cortex (amPFC) führt. Damit ist es erstmals gelungen, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zu zeigen, dass Cortisol nicht nur im deklarativen, sondern auch im autobiographischen Gedächtnis zu einer Veränderung der zugrunde liegenden neuronalen Aktivierung führt. Dadurch ließe sich die durch Cortisol induzierte Verschlechterung im autobiographischen Gedächtnisabruf erklären. Im episodischen Gedächtnis konnte gezeigt werden, dass Cortisol zu einer Deaktivierung im Hippocampus und anderen Hirnregionen führte, was mit einer Verschlechterung der Abrufleistung verbunden war (De Quervain et al., 2003; Lovallo et al., 2010; Yehuda et al., 2010). Dass Cortisol im autobiographischen Gedächtnis zu Einschränkungen im Sinne einer verringerten Spezifität der abgerufenen Erinnerungen führt (Buss et al., 2004; Schlosser et al., 2010), lässt vermuten, dass dies, wie im episodischen Gedächtnis, auf eine Deaktivierung der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke zurückzuführen ist. Dass gerade der amPFC betroffen ist, erscheint

sinnvoll, da dieses Hirnareal im autobiographischen Gedächtnis, nicht aber im episodischen Gedächtnis aktiviert ist (Kim, 2012). Ihm werden selbstreferenzielle Prozesse zugeschrieben, die essentiell für die Konstruktion von autobiographischen Erinnerungen sind. Zudem gilt der PFC als empfindlichste Region für Stresseffekte (Arnsten, 2009) und spielt eine wichtige Rolle bei cortisol-induzierten Beeinträchtigungen im Gedächtnis (Barsegyan et al., 2010; Roozendaal et al., 2004).

Tollenaar et al. (2009) bieten ein theoretisches Modell dafür, inwiefern der Effekt von Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis zustanden kommen könnte, indem sie das CaR-FA-X-Modell von J. M. Williams et al. (2007) und das Self-Memory-System-Modell von Conway and Pleydell-Pearce (2000) heranziehen (siehe Kapitel 1.4). Im Sinne des Self-Memory-System-Modells argumentieren sie, dass das autobiographische Gedächtnis durch Cortisol beeinträchtigt werden könnte, indem Cortisol verhindert, dass die Ausbildung einer autobiographischen Erinnerung die Ebene des ereignisspezifischen Wissens erreicht. Die Konstruktion der autobiographischen Erinnerung wird vorzeitig abgebrochen wird und verbleibt somit auf einer höheren, weniger spezifischen Ebene, wie die Ebene der allgemeinen Ereignisse. Dies würde erklären, warum sich unter erhöhten Cortisolwerten eine höhere Anzahl unspezifischer Erinnerungen findet (Buss et al., 2004; Schlosser et al., 2010). Im CaR-FA-X-Modell (Williams et al., 2007) werden verschiedene Faktoren genannt, die dafür verantwortlich sein könnten, dass die Konstruktion einer autobiographischen Erinnerung auf einer höheren Ebene (Lebensabschnitte oder allgemeine Ereignisse) stoppt und eine übergeneralisierte Erinnerung abgerufen wird: Beschlagnehmung und Rumination, funktionale Vermeidung und Exekutive Kapazität. Tollenaar et al. (2009) argumentieren, dass Cortisol zum vermehrten Abruf unspezifischer Erinnerungen führt, da es zu einem verfrühten Abbruch des Suchprozesses in der autobiographischen Wissensbasis führt, indem es die Rumination über aktivierte negative Schemata und die funktionale Vermeidung von negativen Affekten verstärken und die exekutive Kapazität verringern könnte. Die Ergebnisse dieser Dissertation

ergänzen die Überlegungen von Tollenaar und Kollegen um eine psychoneuroendokrinologische Perspektive (siehe Abb. 11). So könnte Cortisol auch zu einer geringeren Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses führen, indem es während des Abrufs eine Deaktivierung des neuronalen Netzwerkes bewirkt. Diese Deaktivierung könnte mit einer verringerten Abrufleistung einhergehen, wie es im deklarativen Gedächtnis bereits für die cortisol-induzierte Deaktivierung des Hippocampus nachgewiesen wurde (De Quervain et al., 2003; Yehuda et al., 2010). Darüber lässt sich zum heutigen Stand jedoch keine Aussage treffen, da in diesem Dissertationsprojekt aus methodischen Gründen keine Aussage über die Spezifität der Erinnerungen getroffen werden kann. Dies stellt eine der größten Limitationen der Studie dar. Um einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Cortisol, der dadurch verursachten neuronalen Deaktivierung und der Spezifität im Abruf herstellen zu können, benötigt es weiterführende Untersuchungen. In Kapitel 6.3 werden entsprechende (methodologische) Vorschläge gemacht.

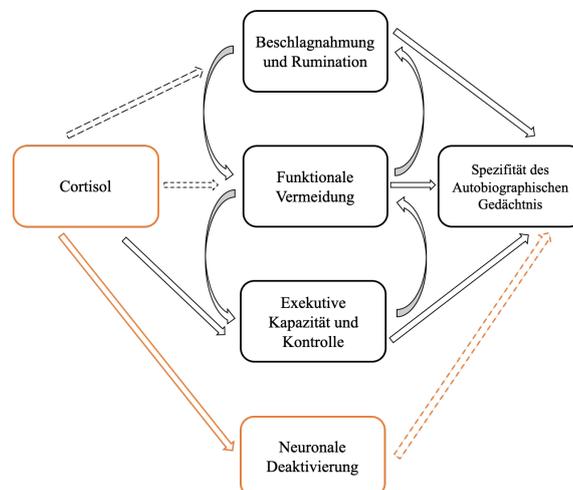


Abbildung 11: Einfluss von Cortisol auf die Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses, basierend auf dem CaR-FA-X-Modell nach Williams et al. (2007) und ergänzt um die Überlegungen nach Tollenaar et al. (2009), über welche Mechanismen Cortisol sich auf das Gedächtnis auswirken kann, und die Ergebnisse des Dissertationsprojekts (in rot). Durchgezogene Pfeile stellen evidenzbasierte Effekte dar, gestrichelte Pfeile Hypothesen.

6.2 Methodenkritische Diskussion

In diesem Unterkapitel soll ein kurzer Überblick über die bedeutsamsten Stärken und Schwächen der einzelnen Studien gegeben werden.

Eine der größten Stärken von Studie 1 (MR-Stimulation und autobiographisches Gedächtnis) ist das Studiendesign. Es handelte sich um eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie, die neben zwei Patientengruppen auch eine Kontrollgruppe umfasste. Zudem ermöglichte die Testwiederholung mit Fludrocortison vs. Placebo eine Aussage über intraindividuelle Unterschiede. Die Studie umfasste insgesamt 131 Probanden und zeichnet sich damit durch eine hohe Stichprobengröße aus. Da jedoch nur Frauen eingeschlossen wurden, kann keine Aussage über Geschlechtereffekte getroffen werden. Wichtig ist auch, dass Fludrocortison als MR-Agonist dennoch auch über eine geringe GR-Affinität verfügt. Da die MR-Affinität aber wesentlich höher liegt (bis zu 150-fach) (Agarwal et al., 1977; Karow & Lang-Roth, 2012; Kronenberg et al., 2002; D. D. Miller et al., 2008) und Fludrocortison sich in den letzten Jahren als Goldstandard erwiesen hat, kann seine GR-Affinität vernachlässigt werden.

Auch Studie 2 (Cortisol und Autobiographisches Gedächtnis) wurde in einem randomisierten, placebo-kontrolliertem Design durchgeführt. Jedoch fand keine Messwiederholung (Hydrocortison vs. Placebo) statt, sodass nur Gruppen-, aber keine intraindividuellen Unterschiede berichtet werden. Da sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen wurden, konnte eine Aussage über mögliche Geschlechtereffekte getroffen werden. Eine Schwäche der Studie sind die im AMT verwendeten Zeitkategorien. Es wird nach jüngeren Erinnerungen aus den letzten sieben Tagen und älteren von vor ca. einem Jahr gefragt. Diese Kategorien sollten erlauben, den Einfluss des „Alters“ der Erinnerung bei Cortisol-induzierten Veränderungen zu untersuchen. Diese Zeitkategorien sind jedoch eher willkürlich festgelegt. Denkbar wäre auch eine weitere Unterteilung oder der Vergleich zwischen neuen Erinnerungen aus den letzten Wochen und beispielweise der Kindheit gewesen.

Studie 3 (Cortisol und neuronale Korrelate) zeichnet sich ebenfalls durch ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign mit Messwiederholung aus. Mit einer Stichprobenumfang von 33 Probandinnen handelt es sich um eine der größten fMRT-Studien zum Einfluss von Cortisol auf Gedächtnisfunktionen. Dennoch könnte die Studie eine zu geringe statistische Power aufweisen, um kleinere Effekte zu ermitteln. Zudem wurden auch in dieser Studie nur Frauen eingeschlossen, sodass auch hier keine Aussage über mögliche Geschlechtseffekte getroffen werden können. Das ist für zukünftige Studien relevant, da sich Cortisol in Abhängigkeit vom Geschlecht unterschiedlich auf die neuronale Konnektivität auszuwirken scheint (Kogler et al., 2016). Eine der größten Schwächen dieser Studie sind die fehlenden Verhaltensdaten in Bezug auf die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen, da so nicht nachgewiesen werden konnte, ob Hydrocortison neben der Deaktivierung auf neuronaler Ebene auch Beeinträchtigungen auf Verhaltensebene verursacht. Auch wenn die Probanden nach der fMRT-Untersuchung gebeten wurden, die im Scanner abgerufenen Erinnerungen zu beschreiben, wurde auf eine Auswertung der Verhaltensdaten verzichtet. Die Auswertung würde mehreren Fehlerquellen unterliegen. Am bedeutendsten sind hierbei die unterschiedlichen Cortisolwerte im fMRT-AMT und der Nacherhebung, da hier über die Zeit ein deutlicher Abfall des Cortisols im Speichel zu erwarten war. Zusätzlich wurden die Probanden in dieser Nacherhebung nach dem fMRT gebeten, die im Scanner abgerufenen Erinnerungen den jeweiligen Hinweiswörtern zuzuordnen, was hoch fehleranfällig ist.

6.3 Implikationen für zukünftige Forschung

Das bedeutsamste Ergebnis dieser Dissertation ist die hydrocortison-induzierte Deaktivierung des amPFC während des autobiographischen Gedächtnisabrufs. Damit konnte erstmals nachgewiesen werden, dass erhöhte Cortisolwerte zu einer Veränderung der neuronalen Aktivierung während des autobiographischen Gedächtnisabrufs führen. Wie bereits erwähnt, stellt es eine der größten Limitationen dieses Dissertationsprojektes dar, dass die hier

präsentierten Ergebnisse keine Aussage zulassen, ob die beobachtete Deaktivierung im amPFC die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen beeinträchtigt. Wie in Kapitel 5.5.3 dargestellt, wurde aus verschiedenen methodischen Gründen (verlängerte Dauer des fMRT, Zumutbarkeit der Testsituation, Fehleranfälligkeit, Wirkdauer des Hydrocortison) auf eine Auswertung der erhobenen behavioralen Daten bezüglich der Spezifität verzichtet. Um jedoch einen sicheren Zusammenhang zwischen der Deaktivierung in dieser Studie und der verringerten Spezifität in anderen Studien (Buss et al., 2004; Schlosser et al., 2010) herzustellen, sollte in zukünftigen Studien eine Erhebung der Spezifität stattfinden. Es ergeben sich verschiedene Möglichkeiten, um die methodischen Schwierigkeiten dabei zu umgehen. Eine der prominentesten Möglichkeiten, ist das Beurteilen der Spezifität der Erinnerung noch während der fMRT-Untersuchung. Young und Kollegen beispielsweise (K. D. Young et al., 2013, 2014; K. D. Young, Bellgowan, et al., 2015; K. D. Young et al., 2012; K. D. Young, Siegle, Bodurka, & Drevets, 2016) nutzen in ihren fMRT-Untersuchungen zum autobiographischen Gedächtnis ein zweistufiges Beurteilungsverfahren für die Spezifität der abgerufenen Erinnerungen. Während des fMRT erfolgte direkt im Anschluss an die Abrufphase eine erste Beurteilung durch den Probanden selbst. In einem zweiten Schritt werden dann im Anschluss der fMRT-Untersuchung der AMT in seiner Originalversion (Paper/Pencil-Verfahren) mit den im MRT präsentierten Hinweiswörtern durchgeführt, wobei dort die abgerufenen Erinnerungen von einem unabhängigen Untersucher bezüglich ihrer Spezifität beurteilt werden. In die Datenauswertung wurden dann nur die Erinnerungen einbezogen, wo beide Ratings übereinstimmen. Diese Variante ermöglicht es, eine Aussage über die Spezifität zu treffen, jedoch steht man hier vor ähnlichen Problemen, wie in diesem Promotionsprojekts, wenn man den Einfluss von Cortisol untersuchen will. Auch mit dieser Methode besteht das Risiko, dass die Cortisollevel im Speichel bereits abfallen, wenn die nachträgliche Erfassung der Erinnerungen stattfindet, oder dass eine falsche Zuordnung der Erinnerung durch den Probanden erfolgt. Alternativ wäre es daher denkbar, dass während der fMRT-Untersuchung

(beispielsweise nach der Abrufphase) eine mündliche kurze Beschreibung der Erinnerung durch den Probanden erfolgt, wovon eine kurze Aufnahme angefertigt würde. Das wiederum würde jedoch das Risiko für Bewegungsartefakte deutlich erhöhen.

Es wird auch weitere Forschung benötigt, um die Fragestellung zu beantworten, inwiefern sich Cortisol in klinischen Stichproben auf das autobiographische Gedächtnis und die zugrundeliegende neuronale Aktivierung auswirkt. Insbesondere sind dabei zwei Störungsgruppen interessant – Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung. Wie bereits in Kapitel 1.2 dargestellt, gehen beide Störungsbilder mit Beeinträchtigungen im autobiographischen Gedächtnisabruf, insbesondere der Spezifität, einher. Gleichzeitig sind diese Störungsbilder durch Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie Veränderungen im Volumen und der Funktionalität von Hirnregionen charakterisiert, die mit dem autobiographischen Gedächtnis assoziiert sind.

Depression ist charakterisiert von einer verringerten Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses (J. M. G. Williams et al., 2007) sowie einem Hypercortisolismus (Carroll et al., 2007; Parker, Schatzberg, & Lyons, 2003), also einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol. Der Hypercortisolismus wird als Ursache dafür angenommen, dass Cortisol bei Depressiven keinen Einfluss auf das autobiographische Gedächtnis oder andere kognitive Prozesse hat (Schlosser et al., 2010; Wingenfeld & Wolf, 2015). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass das Volumen und die Funktionalität von Hirnarealen verändert sind, die mit dem (autobiographischen) Gedächtnisabruf verbunden sind. So zeigen depressive Patienten beispielsweise ein verringertes Volumen des Hippocampus (Bremner et al., 2000) und der Amygdala sowie des ACC (Hastings et al., 2004) und Veränderungen in der Funktionalität des dlPFC und vmPFC (Koenigs & Grafman, 2009), der Amygdala und dem zingulären Cortex (Kennedy, Javanmard, & Vaccarino, 1997).

Das gleiche gilt für die Borderline-Persönlichkeitsstörung. Hier findet sich zwar keine verringerte Spezifität bei autobiographischen Erinnerungen, aber Veränderungen der narrativen

Struktur sowie eine höhere Anzahl negativer Erinnerungen (Bech et al., 2015). Auf neuronalem Level findet sich eine veränderte Aktivierung in frontolimbischen Schaltkreisen, die auch den Hippocampus und den mPFC beinhalten (Krause-Utz & Schmahl, 2016), sowie ein reduziertes Volumen der Amygdala und des Hippocampus (Krause-Utz, Winter, Niedtfeld, & Schmahl, 2014; Nunes et al., 2009; Ruocco, Amirthavasagam, Choi-Kain, & McMain, 2013; Ruocco, Amirthavasagam, & Zakzanis, 2012). Zudem scheint Cortisol auch hier die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen zu erhöhen (Wingenfeld, Driessen, Terfehr, et al., 2013).

Weitere Forschung ist notwendig, um genauer zu verstehen, welche Rolle der GR und MR im autobiographischen Gedächtnis spielen. Eine Stimulation des MR scheint keinen Einfluss auf die Spezifität des autobiographischen Gedächtnisses zu haben, während die Blockade des MR sich nachteilig auswirkt. Die Blockade des GR hingegen führte zu einer Verbesserung des autobiographischen Gedächtnisses (K. D. Young, Preskorn, et al., 2016). Inwiefern sich die gezielte Stimulation des GR sich auf die Spezifität autobiographischer Erinnerungen auswirkt, ist unklar. Zukünftige Forschung sollte sich daher auch auf den Glucocorticoidrezeptor und seine Rolle im autobiographischen Gedächtnis konzentrieren.

6.4 Fazit

Ziel dieser Dissertation war es, mehr Verständnis darüber zu erlangen, wie Cortisol das autobiographische Gedächtnis beeinflusst und welche Faktoren dabei eine vermittelnde Rolle spielen. Besonders interessant als mögliche Einflussfaktoren waren dabei der Mineralocorticoidrezeptor, Alter und Valenz der autobiographischen Erinnerung und von Cortisol induzierte Veränderungen in der neuronalen Aktivierung während des autobiographischen Gedächtnisabrufs. Im Rahmen dieser Dissertation wurden drei Fragestellungen beantwortet.

Die erste Fragestellung lautete, wie die Stimulation des Mineralocorticoidrezeptors den autobiographischen Gedächtnisabruf bei Gesunden, depressiven Patienten und Patienten mit

Borderline-Persönlichkeitsstörung beeinflusst. Die Stimulation des MR durch Fludrocortison hatte weder bei Gesunden noch bei Depressiven oder Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung Auswirkung auf die Spezifität der autobiographischen Erinnerungen.

Die zweite Studie dieser Dissertation widmete sich der Frage, wie sich autobiographische Erinnerungen in einer gesunden Stichprobe in ihrer Spezifität in Abhängigkeit vom Alter und der Valenz unterscheiden und ob der Einfluss von Cortisol auf den autobiographischen Gedächtnisabruf von Alter und Valenz vermittelt wird. Es konnte ein Neuheits-Effekt nachgewiesen werden, was bedeutet, dass neuere Erinnerungen mit höherer Spezifität abgerufen werden als ältere. Zudem unterliegt das autobiographische Gedächtnis einem Valenz-Effekt. Neutrale Erinnerungen wurden spezifischer abgerufen als positive oder negative Erinnerungen. Anders als erwartet, hatte Cortisol keinen direkten Einfluss auf die Anzahl der spezifischen Erinnerungen. Cortisol scheint das autobiographische Gedächtnis nur in Abhängigkeit von Alter und Valenz zu beeinträchtigen, wobei vor allem ältere Erinnerungen betroffen waren.

Die dritte Fragestellung lautete, welche Hirnareale während des autobiographischen Gedächtnisabrufs bei Gesunden aktiviert sind und ob Cortisol diese Aktivierungsmuster verändert. Der Abruf autobiographischer Erinnerungen im AMT war mit einer erhöhten neuronalen Aktivität im vmPFC, amPFC, IFG, PCC, dem temporoparietalen Übergang, dem Gyrus temporalis medius und dem Hippocampus verbunden. Cortisol führte während des autobiographischen Gedächtnisabrufs zu einer Deaktivierung relevanter Hirnareale, die am stärksten im amPFC ausgeprägt war.

Insgesamt konnte ein besseres Verständnis darüber erlangt werden, wie Cortisol den autobiographischen Gedächtnisabruf beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Dissertation lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- 1) Weder bei Gesunden noch bei Depression oder Borderline-Persönlichkeitsstörung scheint die Stimulation des MR zu einer Verbesserung der autobiographischen

Gedächtnisleistung führen. Der Mineralocorticoidrezeptor scheint daher eher eine untergeordnete Rolle im autobiographischen Gedächtnis zu spielen.

- 2) Im autobiographischen Gedächtnisabruf gibt es einen Neuheits- und einen Valenzeffekt. Neuere und neutrale Erinnerungen werden mit höherer Spezifität abgerufen. Da Cortisol die Spezifität nur in Abhängigkeit der Valenz und des Alters der Erinnerung beeinflusst, sollten diese Faktoren in Studien zukünftig immer erhoben werden.
- 3) Hydrocortison und somit erhöhte Cortisolwerte führen zu einer Deaktivierung im amPFC während des autobiographischen Gedächtnisabrufs. Diese Deaktivierung könnte das Bindeglied zwischen erhöhten Cortisolwerten und einer verringerten Spezifität autobiographischer Erinnerungen darstellen.

Dennoch ist weitere Forschung nötig, um ein genaueres Bild darüber zu erlangen, wie sich Cortisol auf das autobiographische Gedächtnis auswirkt. Besonders interessant dabei sind der Einfluss des GR und MR, der Nachweis, ob die Deaktivierung im amPFC mit einer verringerten Spezifität einhergeht, und die Ausweitung der Ergebnisse auf klinische Stichproben.

7 Literaturverzeichnis

- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, *14*(6), 752-762.
- Agarwal, M., Coupry, F., & Philippe, M. (1977). Physiological activity and receptor binding of 9 α fluorohydrocortisone. *Biochemical and biophysical research communications*, *78*(2), 747-753.
- Ahmed-Leitao, F., Spies, G., van den Heuvel, L., & Seedat, S. (2016). Hippocampal and amygdala volumes in adults with posttraumatic stress disorder secondary to childhood abuse or maltreatment: a systematic review. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *256*, 33-43.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews neuroscience*, *10*(6), 410.
- Arntz, A., Meeren, M., & Wessel, I. (2002). No evidence for overgeneral memories in borderline personality disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *40*(9), 1063-1068.
- Barnhofer, T., Kuehn, E. M., & de Jong-Meyer, R. (2005). Specificity of autobiographical memories and basal cortisol levels in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(4), 403-411. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.11.005
- Barsegyan, A., Mackenzie, S. M., Kurose, B. D., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(38), 16655-16660.
- Bech, M., Elklit, A., & Simonsen, E. (2015). Autobiographical memory in borderline personality disorder—A systematic review. *Personality and mental health*, *9*(2), 162-171.

- Bluck, S., & Alea, N. (2002). Exploring the functions of autobiographical memory: Why do I remember the autumn?
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., Lutti, A., Hassabis, D., Weiskopf, N., & Maguire, E. A. (2012). Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus. *J Neurosci*, *32*(47), 16982-16991. doi:10.1523/JNEUROSCI.2475-12.2012
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., & Maguire, E. A. (2013). Representations of recent and remote autobiographical memories in hippocampal subfields. *Hippocampus*, *23*(10), 849-854. doi:10.1002/hipo.22155
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 115-118.
- Brittlebank, A. D., Scott, J., Williams, J. M., & Ferrier, I. N. (1993). Autobiographical memory in depression: state or trait marker? *Br J Psychiatry*, *162*, 118-121.
- Burianova, H., & Grady, C. L. (2007). Common and unique neural activations in autobiographical, episodic, and semantic retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(9), 1520-1534.
- Burianova, H., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2010). A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *Neuroimage*, *49*(1), 865-874.
- Burnside, E., Startup, M., Byatt, M., Rollinson, L., & Hill, J. (2004). The role of overgeneral autobiographical memory in the development of adult depression following childhood trauma. *Br J Clin Psychol*, *43*(Pt 4), 365-376. doi:10.1348/0144665042388991
- Buss, C., Wolf, O. T., Witt, J., & Hellhammer, D. H. (2004). Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(8), 1093-1096. doi:10.1016/j.psyneuen.2003.09.006

- Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci*, *11*(5), 219-227. doi:10.1016/j.tics.2007.02.005
- Carroll, B., Cassidy, F., Naftolowitz, D., Tatham, N., Wilson, W., Iranmanesh, A., . . . Veldhuis, J. (2007). Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *115*, 90-103.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological review*, *107*(2), 261.
- De Kloet, E. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: mediating, multitasking, coordinating, integrating. *European journal of pharmacology*, *719*(1-3), 53-62.
- De Kloet, E., Meijer, O., de Nicola, A., de Rijk, R., & Joëls, M. (2018). Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Frontiers in neuroendocrinology*.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature reviews neuroscience*, *6*(6), 463.
- de Quervain, D. J. F., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol*, *30*(3), 358-370. doi:10.1016/j.yfrne.2009.03.002
- De Quervain, D. J. F., Henke, K., Aerni, A., Treyer, V., McGaugh, J. L., Berthold, T., . . . Hock, C. (2003). Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *European Journal of Neuroscience*, *17*(6), 1296-1302.
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *30*(5), 319.

- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience*, *13*(9), 3839-3847.
- Duesenberg, M., Weber, J., Schulze, L., Schaeuffele, C., Roepke, S., Hellmann-Regen, J., . . . Wingenfeld, K. (2016). Does cortisol modulate emotion recognition and empathy? *Psychoneuroendocrinology*, *66*, 221-227. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.01.011
- Fink, G., Pfaff, D. W., & Levine, J. (2011). *Handbook of neuroendocrinology*: Academic press.
- Fleischer, J., Weber, J., Hellmann-Regen, J., Dusenberg, M., Wolf, O. T., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2017). The effect of cortisol on autobiographical memory retrieval depends on remoteness and valence of memories. *Biol Psychol*, *123*, 136-140. doi:10.1016/j.biopsycho.2016.12.010
- Fleischer, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Roepke, S., & Otte, C. (2015). Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval? A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Stress*, *18*(6), 718-722. doi:10.3109/10253890.2015.1087504
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., & Wittchen, H. (1997a). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen. *Göttingen: Testzentrale Göttingen-Hogrefe*.
- Fydrich, T., Renneberg, B., Schmitz, B., & Wittchen, H. (1997b). Strukturiertes Klinisches interview für DSM-IV, Achse II (SKID II.[The structured clinical interview for DSM-IV, Axis-II, SCID-II]. *Göttingen, Hogrefe*.
- Gibbs, B. R., & Rude, S. S. (2004). Overgeneral autobiographical memory as depression vulnerability. *Cognitive Therapy and Research*, *28*(4), 511-526.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory—one and the same?: Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1336-1349.

- Graham, K. S., Lee, A. C., Brett, M., & Patterson, K. (2003). The neural basis of autobiographical and semantic memory: new evidence from three PET studies. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3), 234-254.
- Greenberg, D. L., Rice, H. J., Cooper, J. J., Cabeza, R., Rubin, D. C., & LaBar, K. S. (2005). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, 43(5), 659-674.
- Grossmann, C., Scholz, T., Rochel, M., Bumke-Vogt, C., Oelkers, W., Pfeiffer, A., . . . Bahr, V. (2004). Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. *European Journal of Endocrinology*, 151(3), 397-406.
- Hach, S., Tippett, L. J., & Addis, D. R. (2014). Neural changes associated with the generation of specific past and future events in depression. *Neuropsychologia*, 65, 41-55.
- Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 952.
- Henckens, M. J., Pu, Z., Hermans, E. J., van Wingen, G. A., Joels, M., & Fernandez, G. (2012). Dynamically changing effects of corticosteroids on human hippocampal and prefrontal processing. *Hum Brain Mapp*, 33(12), 2885-2897. doi:10.1002/hbm.21409
- Henckens, M. J., van Wingen, G. A., Joëls, M., & Fernández, G. (2011). Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(14), 5801-5806.
- Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J clin psychiatry*, 59(Suppl 20), 2233.

- Hermans, D., Van den Broeck, K., Belis, G., Raes, F., Pieters, G., & Eelen, P. (2004). Trauma and autobiographical memory specificity in depressed inpatients. *Behav Res Ther*, *42*(7), 775-789. doi:10.1016/s0005-7967(03)00197-9
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2009). Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*, *66*(9), 879-885. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.023
- 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
- Jones, B., Heard, H., Startup, M., Swales, M., Williams, J., & Jones, R. (1999). Autobiographical memory and dissociation in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, *29*(6), 1397-1404.
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2012). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 21. Aufl. Selbstverlag, Pulheim, S, 681.
- Kennedy, S. H., Javanmard, M., & Vaccarino, F. J. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *42*(5), 467-475.
- Kim, H. (2012). A dual-subsystem model of the brain's default network: self-referential processing, memory retrieval processes, and autobiographical memory retrieval. *Neuroimage*, *61*(4), 966-977. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.025
- Kinner, V. L., Merz, C. J., Lissek, S., & Wolf, O. T. (2016). Cortisol disrupts the neural correlates of extinction recall. *Neuroimage*, *133*, 233-243.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic medicine*, *61*(2), 154-162.

- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*(1-2), 76-81.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural brain research*, *201*(2), 239-243.
- Kogler, L., Muller, V. I., Seidel, E. M., Boubela, R., Kalcher, K., Moser, E., . . . Derntl, B. (2016). Sex differences in the functional connectivity of the amygdalae in association with cortisol. *Neuroimage*, *134*, 410-423. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.064
- Krause-Utz, A., & Schmahl, C. (2016). A More Global Look at Altered Neural Structure and Resting-State Function in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry*, *79*(2), 76-77. doi:10.1016/j.biopsych.2015.10.011
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedtfeld, I., & Schmahl, C. (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, *16*(3), 438. doi:10.1007/s11920-014-0438-z
- Kremers, I., Spinhoven, P., & Does, A. (2004). Autobiographical memory in depressed and non-depressed patients with borderline personality disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, *43*(1), 17-29.
- Kronenberg, H. M., Shlomo Melmed, M., Polonsky, K. S., Wilson, J. D., Kronenberg, H. M., & Foster, D. W. (2002). *Williams Textbook of Endocrinology*.
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *The Lancet*, *364*(9432), 453-461.
- Lovallo, W. R., Robinson, J. L., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2010). Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(1), 15-20. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.09.010

- Mackinger, H. F., Pachinger, M. M., Leibetseder, M. M., & Fartacek, R. R. (2000). Autobiographical memories in women remitted from major depression. *Journal of abnormal psychology, 109*(2), 331.
- Maguire, E. A. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 356*(1413), 1441-1451. doi:10.1098/rstb.2001.0944
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *Journal of Neuroscience, 23*(12), 5302-5307.
- Matt, G. E., Vázquez, C., & Campbell, W. K. (1992). Mood-congruent recall of affectively toned stimuli: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review, 12*(2), 227-255.
- Maurex, L., Lekander, M., Nilsson, A., Andersson, E. E., Asberg, M., & Ohman, A. (2010). Social problem solving, autobiographical memory, trauma, and depression in women with borderline personality disorder and a history of suicide attempts. *Br J Clin Psychol, 49*(Pt 3), 327-342. doi:10.1348/014466509X454831
- Miller, D. D., Brueggemeier, R. W., & Dalton, J. T. (2008). Adrenocorticoids. In W. DA (Ed.), *Foye's principles of medicinal chemistry. 6th ed.* (pp. 890-891). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwerbusiness.
- Miller, D. R., Hayes, S. M., Hayes, J. P., Spielberg, J. M., Lafleche, G., & Verfaellie, M. (2017). Default mode network subsystems are differentially disrupted in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2*(4), 363-371.
- Moore, S. A., & Zoellner, L. A. (2007). Overgeneral autobiographical memory and traumatic events: an evaluative review. *Psychological bulletin, 133*(3), 419.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus, 10*(4), 352-368.

- Nandrino, J.-L., Pezard, L., Posté, A., Réveillère, C., & Beaune, D. (2002). Autobiographical memory in major depression: A comparison between first-episode and recurrent patients. *Psychopathology, 35*(6), 335-340.
- Nunes, P. M., Wenzel, A., Borges, K. T., Porto, C. R., Caminha, R. M., & de Oliveira, I. R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *Journal of personality disorders, 23*(4), 333-345.
- O'Doherty, D. C., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 232*(1), 1-33.
- O'Doherty, D. C., Tickell, A., Ryder, W., Chan, C., Hermens, D. F., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2017). Frontal and subcortical grey matter reductions in PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 266*, 1-9.
- Oei, N. Y. L., Elzinga, B. M., Wolf, O. T., de Ruiter, M. B., Damoiseaux, J. S., Kuijter, J. P. A., . . . Rombouts, S. (2007). Glucocorticoids decrease hippocampal and prefrontal activation during declarative memory retrieval in young men. *Brain imaging and behavior, 1*(1-2), 31-41.
- Ono, M., Devilly, G. J., & Shum, D. H. (2016). A meta-analytic review of overgeneral memory: The role of trauma history, mood, and the presence of posttraumatic stress disorder. *Psychological trauma: theory, research, practice, and policy, 8*(2), 157.
- Otte, C., Moritz, S., Yassouridis, A., Koop, M., Madrischewski, A. M., Wiedemann, K., & Kellner, M. (2007). Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition. *Neuropsychopharmacology, 32*(1), 232.
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., . . . Hinkelmann, K. (2015). Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive

- function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 386-393. doi:10.1038/npp.2014.181
- Parker, K. J., Schatzberg, A. F., & Lyons, D. M. (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and behavior*, 43(1), 60-66.
- Patel, P. D., Lopez, J. F., Lyons, D. M., Burke, S., Wallace, M., & Schatzberg, A. F. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of psychiatric research*, 34(6), 383-392.
- Peeters, F., Wessel, I., Merckelbach, H., & Boon-Vermeeren, M. (2002). Autobiographical memory specificity and the course of major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 43(5), 344-350.
- Piefke, M., & Fink, G. R. (2005). Recollections of one's own past: the effects of aging and gender on the neural mechanisms of episodic autobiographical memory. *Anat Embryol (Berl)*, 210(5-6), 497-512. doi:10.1007/s00429-005-0038-0
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., & Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*, 126(3), 650-668.
- Pillemer, D. (2003). Directive functions of autobiographical memory: The guiding power of the specific episode. *Memory*, 11(2), 193-202.
- Pillemer, D., Wink, P., DiDonato, T., & Sanborn, R. (2003). Gender differences in autobiographical memory styles of older adults. *Memory*, 11(6), 525-532.
- Pohl, R. F., Bender, M., & Lachmann, G. (2005). Autobiographical memory and social skills of men and women. *Applied Cognitive Psychology*, 19(6), 745-759.
- Poldrack, R. A., Baker, C. I., Durnez, J., Gorgolewski, K. J., Matthews, P. M., Munafò, M. R., . . . Yarkoni, T. (2017). Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nature reviews neuroscience*, 18(2), 115.

- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C., . . . Lupien, S. (2008). Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, *63*(2), 234-240. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.041
- Quinkler, M., Oelkers, W., Remde, H., & Allolio, B. (2015). Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *29*(1), 17-24.
- Reid, T., & Startup, M. (2010). Autobiographical memory specificity in borderline personality disorder: associations with co-morbid depression and intellectual ability. *Br J Clin Psychol*, *49*(Pt 3), 413-420. doi:10.1348/014466510X487059
- Rekkas, P., & Constable, R. T. (2005). Evidence that autobiographic memory retrieval does not become independent of the hippocampus: an fMRI study contrasting very recent with remote events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(12), 1950-1961.
- Renneberg, B., Theobald, E., Nobs, M., & Weisbrod, M. (2005). Autobiographical memory in borderline personality disorder and Depression1. *Cognitive Therapy and Research*, *29*(3), 343-358.
- Rimmele, U., Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2013). Blocking mineralocorticoid receptors impairs, blocking glucocorticoid receptors enhances memory retrieval in humans. *Neuropsychopharmacology*, *38*(5), 884-894. doi:10.1038/npp.2012.254
- Roosendaal, B., McReynolds, J. R., & McGaugh, J. L. (2004). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *Journal of Neuroscience*, *24*(6), 1385-1392.
- Ross, M., & Holmberg, D. (1992). Are wives' memories for events in relationships more vivid than their husbands' memories? *Journal of Social and Personal Relationships*, *9*(4), 585-604.

- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMain, S. F. (2013). Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry*, *73*(2), 153-160. doi:10.1016/j.biopsych.2012.07.014
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., & Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res*, *201*(3), 245-252. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.012
- Schlosser, N., Wolf, O. T., Fernando, S. C., Riedesel, K., Otte, C., Muhtz, C., . . . Wingenfeld, K. (2010). Effects of acute cortisol administration on autobiographical memory in patients with major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(2), 316-320. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.06.015
- Schultebrasucks, K., Deuter, C. E., Duesenberg, M., Schulze, L., Hellmann-Regen, J., Domke, A., . . . Wingenfeld, K. (2016). Selective attention to emotional cues and emotion recognition in healthy subjects: the role of mineralocorticoid receptor stimulation. *Psychopharmacology*, *233*(18), 3405-3415.
- Schwabe, L., Joels, M., Roozendaal, B., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2012). Stress effects on memory: an update and integration. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(7), 1740-1749. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.07.002
- Sheldon, S., & Levine, B. (2013). Same as it ever was: vividness modulates the similarities and differences between the neural networks that support retrieving remote and recent autobiographical memories. *Neuroimage*, *83*, 880-891. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.082
- Soderlund, H., Moscovitch, M., Kumar, N., Mandic, M., & Levine, B. (2012). As time goes by: hippocampal connectivity changes with remoteness of autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, *22*(4), 670-679. doi:10.1002/hipo.20927

- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232-243.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171-177.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515-13522.
- Sumner, J. A. (2012). The mechanisms underlying overgeneral autobiographical memory: an evaluative review of evidence for the CaR-FA-X model. *Clin Psychol Rev*, 32(1), 34-48. doi:10.1016/j.cpr.2011.10.003
- Sumner, J. A., Griffith, J. W., & Mineka, S. (2010). Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 48(7), 614-625.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189-2208. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- Tabbert, K., Merz, C. J., Klucken, T., Schweckendiek, J., Vaitl, D., Wolf, O. T., & Stark, R. (2010). Cortisol enhances neural differentiation during fear acquisition and extinction in contingency aware young women. *Neurobiology of learning and memory*, 94(3), 392-401.
- Terfehr, K., Wolf, O. T., Schlosser, N., Fernando, S. C., Otte, C., Muhtz, C., . . . Wingenfeld, K. (2011). Hydrocortisone impairs working memory in healthy humans, but not in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 215(1), 71-79. doi:10.1007/s00213-010-2117-z

- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., & Everaerd, W. (2009). Autobiographical memory after acute stress in healthy young men. *Memory*, *17*(3), 301-310. doi:10.1080/09658210802665845
- Van den Broeck, K., Claes, L., Pieters, G., & Raes, F. (2012). Memory specificity in borderline personality disorder: associations with depression and self-discrepancy. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *43 Suppl 1*, S51-59. doi:10.1016/j.jbtep.2011.02.001
- van Vreeswijk, M. F., & de Wilde, E. J. (2004). Autobiographical memory specificity, psychopathology, depressed mood and the use of the Autobiographical Memory Test: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *42*(6), 731-743.
- Veer, I. M., Oei, N. Y., Spinhoven, P., van Buchem, M. A., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. (2012). Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(7), 1039-1047.
- Weerda, R., Muehlhan, M., Wolf, O. T., & Thiel, C. M. (2010). Effects of acute psychosocial stress on working memory related brain activity in men. *Hum Brain Mapp*, *31*(9), 1418-1429. doi:10.1002/hbm.20945
- Williams, J. M., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull*, *133*(1), 122-148. doi:10.1037/0033-2909.133.1.122
- Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of abnormal psychology*, *95*(2), 144.
- Williams, J. M. G., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological bulletin*, *133*(1), 122.
- Wingenfeld, K., Driessen, M., Schlosser, N., Terfehr, K., Carvalho Fernando, S., & Wolf, O. T. (2013). Cortisol effects on autobiographic memory retrieval in PTSD: an analysis of word valence and time until retrieval. *Stress*, *16*(5), 581-586.

- Wingenfeld, K., Driessen, M., Terfehr, K., Schlosser, N., Carvalho, S. F., Otte, C., . . . Wolf, O. T. (2012). Cortisol has enhancing, rather than impairing effects on memory retrieval in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(7), 1048-1056.
- Wingenfeld, K., Driessen, M., Terfehr, K., Schlosser, N., Fernando, S. C., Otte, C., . . . Wolf, O. T. (2013). Effects of cortisol on memory in women with borderline personality disorder: role of co-morbid post-traumatic stress disorder and major depression. *Psychol Med*, *43*(3), 495-505. doi:10.1017/S0033291712001961
- Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Janke, K., Hinkelmann, K., Dziobek, I., Fleischer, J., . . . Roepke, S. (2014). Enhanced emotional empathy after mineralocorticoid receptor stimulation in women with borderline personality disorder and healthy women. *Neuropsychopharmacology*, *39*(8), 1799.
- Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Janke, K., Hinkelmann, K., Eckert, F. C., Roepke, S., & Otte, C. (2015). Effects of mineralocorticoid receptor stimulation via fludrocortisone on memory in women with borderline personality disorder. *Neurobiology of learning and memory*, *120*, 94-100.
- Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2014). Stress, memory, and the hippocampus *The Hippocampus in Clinical Neuroscience* (Vol. 34, pp. 109-120): Karger Publishers.
- Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder-2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, *51*, 282-295.
- Winter, D., Elzinga, B., & Schmahl, C. (2014). Emotions and memory in borderline personality disorder. *Psychopathology*, *47*(2), 71-85. doi:10.1159/000356360
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). Skid. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Res*, *1293*, 142-154. doi:10.1016/j.brainres.2009.04.013

- Wolf, O. T. (2017). Stress and memory retrieval: mechanisms and consequences. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *14*, 40-46.
- Wolf, O. T., Atsak, P., de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & Wingenfeld, K. (2016). Stress and Memory: A Selective Review on Recent Developments in the Understanding of Stress Hormone Effects on Memory and Their Clinical Relevance. *Journal of Neuroendocrinology*, *28*(8), n/a-n/a. doi:10.1111/jne.12353
- Yehuda, R., Golier, J. A., Bierer, L. M., Mikhno, A., Pratchett, L. C., Burton, C. L., . . . Mann, J. J. (2010). Hydrocortisone responsiveness in Gulf War veterans with PTSD: effects on ACTH, declarative memory hippocampal [(18)F]FDG uptake on PET. *Psychiatry Res*, *184*(2), 117-127. doi:10.1016/j.psychres.2010.06.010
- Young, K., Drevets, W. C., Schulkin, J., & Erickson, K. (2011). Dose-dependent effects of hydrocortisone infusion on autobiographical memory recall. *Behav Neurosci*, *125*(5), 735-741. doi:10.1037/a0024764
- Young, K. D., Bellgowan, P. S., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2013). Behavioral and neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in patients with depression and individuals at high risk for depression. *JAMA Psychiatry*, *70*(7), 698-708. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1189
- Young, K. D., Bellgowan, P. S., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2014). Neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in currently and formerly depressed subjects. *Psychol Med*, *44*(14), 2951-2963. doi:10.1017/S0033291714000464
- Young, K. D., Bellgowan, P. S., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2015). Functional neuroimaging correlates of autobiographical memory deficits in subjects at risk for depression. *Brain Sci*, *5*(2), 144-164. doi:10.3390/brainsci5020144
- Young, K. D., Erickson, K., Nugent, A. C., Fromm, S. J., Mallinger, A. G., Furey, M. L., & Drevets, W. C. (2012). Functional anatomy of autobiographical memory recall deficits in depression. *Psychol Med*, *42*(2), 345-357. doi:10.1017/S0033291711001371

- Young, K. D., Preskorn, S. H., Victor, T., Misaki, M., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2016). The Effect of Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor Antagonism on Autobiographical Memory Recall and Amygdala Response to Implicit Emotional Stimuli. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9).
- Young, K. D., Siegle, G. J., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2015). Amygdala activity during autobiographical memory recall in depressed and vulnerable individuals: association with symptom severity and autobiographical overgenerality. *American Journal of Psychiatry*, 173(1), 78-89.
- Young, K. D., Siegle, G. J., Bodurka, J., & Drevets, W. C. (2016). Amygdala Activity During Autobiographical Memory Recall in Depressed and Vulnerable Individuals: Association With Symptom Severity and Autobiographical Overgenerality. *Am J Psychiatry*, 173(1), 78-89. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010119

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen ist der Lebenslauf in der Online-Version dieser Dissertation nicht enthalten.

Publikationen

- Fleischer, J.**, Metz, S., Düsenberg, M., Grimm, S., Golde, S., Roepke, S., . . . Wingenfeld, K. (2019). Neural correlates of glucocorticoids effects on autobiographical memory retrieval in healthy women. *Behavioural brain research*, 359, 895-902.
- Wingenfeld, K., Duesenberg, M., **Fleischer, J.**, Roepke, S., Dziobek, I., Otte, C., & Wolf, O. (2018). Psychosocial stress differentially affects emotional empathy in women with borderline personality disorder and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(3), 206-215.
- Fleischer, J.**, Weber, J., Hellmann-Regen, J., Dusenberg, M., Wolf, O. T., Otte, C., & Wingenfeld, K. (2017). The effect of cortisol on autobiographical memory retrieval depends on remoteness and valence of memories. *Biol Psychol*, 123, 136-140. doi:10.1016/j.biopsycho.2016.12.010
- Hinkelmann, K., Hellmann-Regen, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Mews, M., **Fleischer, J.**, . . . Otte, C. (2016). Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 71, 183-188.
- Duesenberg, M., Weber, J., Schaeuffele, C., **Fleischer, J.**, Hellmann-Regen, J., Roepke, S., . . . Wingenfeld, K. (2016). Effects of hydrocortisone on false memory recognition in healthy men and women. *Behavioral neuroscience*, 130(6), 635.
- Fleischer, J.**, Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Roepke, S., & Otte, C. (2015). Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval? A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Stress*, 18(6), 718-722. doi:10.3109/10253890.2015.1087504
- Hinkelmann, K., Hellmann-Regen, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L., Mews, M., **Fleischer, J.**, . . . Otte, C. (2015). Higher HPA axis activity in healthy participants compared to depressed patients after MR blockade: Evidence for attenuated MR function in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 61, 54.
- 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

Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Janke, K., Hinkelmann, K., Dziobek, I., **Fleischer, J.**, . . . Roepke, S. (2014). Enhanced emotional empathy after mineralocorticoid receptor stimulation in women with borderline personality disorder and healthy women. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1799.

Kongressbeiträge

- ESSPD 2016 **Fleischer, J.** (2016). Influence of Fludrocortisone on Autobiographical Memory Retrieval in Patients with Borderline-Personality Disorder. [Vortrag]
- DGPPN 2015 **Fleischer, J.**, Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Roepke, S., Otte, C. (2015). Beeinflusst die Stimulation von Mineralocorticoidrezeptoren den Abruf autobiographischer Erinnerungen? Eine Studie mit Patienten mit Major Depression, Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung und gesunden Probanden. [Poster]
- ISPNE 2015 **Fleischer, J.**, Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Hinkelmann, K., Roepke, S., Otte, C. (2015). Does fludrocortisone influence autobiographical memory retrieval? A study in patients with major depression, patients with borderline personality disorder and healthy controls. [Poster]
- DGPPN 2014 **Fleischer, J.**, Wolf, O.T., Driessen, M., Schlosser, N., Carvalho

Fernando, S. & Wingenfeld, K. (2014). Der Einfluss von Cortisol und Valenz auf Inhibitionsprozesse bei gesunden und depressiven Individuen. [Poster]

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden. Alle Zitate wurden kenntlich gemacht. Die Studien dieser Dissertationsschrift wurden in internationalen Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht. Die vorliegende Dissertation wurde in keinem vorhergehenden Promotionsverfahren eingereicht oder abgelehnt. Die gemeinsame Promotionsordnung zum Dr. phil. der Freien Universität Berlin vom 2.12.2008, und veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt Nr. 60/2008, ist mir bekannt.

Berlin, 05.03.2019

Juliane Fleischer