

Gregor Domes

Stress und Gedächtnis

Empirische Untersuchungen zu den Effekten
stressinduzierter Cortisolsekretion auf das
Gedächtnis



Cuvillier Verlag Göttingen

Gregor Domes

Stress und Gedächtnis

Empirische Untersuchungen zu den Effekten
stressinduzierter Cortisolsekretion auf das
Gedächtnis

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2003
Zugl.: Tübingen, Univ., Diss., 2002
ISBN 3-89873-679-2

⊕ CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2003
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2003
Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-679-2

Inhalt

ZUSAMMENFASSUNG.....	IX
ABSTRACT	X
1. EINLEITUNG	1
2. PSYCHONEUROENDOKRINE STRESSREAKTIONEN.....	4
2.1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) .	5
2.1.1. Neuronale Regulation und endokrine Modulation der HPA-Achse.....	6
2.1.2. Moderierende Faktoren auf Aktivität und Reaktivität	9
2.1.3. Messung der HPA-Achsen Aktivität anhand des freien Cortisols im Speichel.....	11
2.2. Effekte von Stress auf die adrenerge Aktivität	12
2.2.1. Zentralnervöse Regulation der sympathoadrenalen Systems	13
2.2.2. Messung der adrenergen Aktivität	15
2.3. Zusammenfassung	17
3. FUNKTIONELLE NEUROANATOMIE DES GEDÄCHTNISSES.....	18
3.1. Deklaratives Gedächtnis	18
3.1.1. Funktion des Temporallappens/ Hippocampus.....	19
3.1.2. Rolle der Amygdala	21
3.1.3. Beteiligte neokortikale Systeme	22
3.2. Non-deklaratives Gedächtnis	24
3.3. Zusammenfassung	25
4. AKUTE EFFEKTE VON STRESS UND STRESSHORMONEN AUF DAS GEDÄCHTNIS.....	28
4.1. Mechanismen der Wirkung von Glukokortikoiden und Katecholaminen auf das zentrale Nervensystem	28
4.2. Modulation kognitiver Funktionen durch Glukokortikoide und Stress im Tiermodell.....	30
4.3. Kognitive Effekte von Katecholaminen im Tiermodell – Interaktion mit Glukokortikoiden und die Rolle der Amygdala.....	34
4.4. Kognitive Effekte von Glukokortikoiden beim Menschen.....	38
4.4.1. Klinische Populationen.....	38
4.4.2. Experimentelle Studien	41
4.5. Humanstudien zu den Effekten adrenerger Aktivität auf das Gedächtnis	47
4.6. Zusammenfassung	49

5. EFFEKTE AKUTER PSYCHOSOZIALER BELASTUNGEN AUF DAS MENSCHLICHE GEDÄCHTNIS	50
6. ZUSAMMENFASSUNG UND FRAGESTELLUNG	54
7. EXPERIMENT 1: EFFEKTE EINES LABORSTRESSORS AUF DAS DEKLARATIVE UND NON-DEKLARATIVE GEDÄCHTNIS.....	59
7.1. Einleitung.....	59
7.2. Methoden	60
7.2.1. Stichprobe	60
7.2.2. Fragebogen	61
7.2.3. Psychosozialer Stressor	62
7.2.4. Gedächtnistest.....	62
7.2.5. Speichelcortisol.....	63
7.2.6. Ablauf.....	63
7.2.7. Datenvorbereitung/ Auswertung	64
7.3. Ergebnisse	65
7.3.1. Demographische und psychometrische Unterschiede zwischen den Teilstichproben	65
7.3.2. Stressinduzierte Cortisolsekretion	66
7.3.3. Gruppenunterschiede hinsichtlich expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen.....	67
7.3.4. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolreaktion und deklarativen und non-deklarativen Gedächtnisleistungen	68
7.3.5. Post-hoc Gruppenvergleich: High-responder vs. Low-responder	68
7.4. Diskussion	70
8. EXPERIMENT 2: DIFFERENTIELLE EFFEKTE VON AKUTEM STRESS AUF AKQUISITION, RETENTION UND ABRUFUNG DES EXPLIZITEN GEDÄCHTNISSES	74
8.1. Einleitung.....	74
8.2. Methoden	75
8.2.1. Stichprobe	75
8.2.2. Psychosozialer Stressor	76
8.2.3. Speichelcortisol.....	76
8.2.4. Herzrate.....	76
8.2.5. Gedächtnistest.....	77
8.2.6. Ablauf.....	78
8.2.7. Auswertung	78
8.3. Ergebnisse	80
8.3.1. Demographische Unterschiede zwischen den Teilstichproben	80
8.3.2. Stressinduzierte Cortisolsekretion und Änderung der Herzrate	81
8.3.3. Einfluss demographischer und endokrinologisch relevanter Variablen auf die Cortisolsekretion	84
8.3.4. Effekte des Laborstressors auf die Gedächtnisleistungen	84
8.3.5. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion, adrenerger Aktivierung und deklarativen Gedächtnisleistungen	86

8.4. Diskussion	87
9. EXPERIMENT 3: ZUSAMMENHÄNGE VON STRESSINDUZIERTER CORTISOLSEKRETION UND ADRENERGER AKTIVIERUNG MIT VERBAL- DEKLARATIVEN GEDÄCHTNISLEISTUNGEN.....	93
9.1. Einleitung.....	93
9.2. Methoden	94
9.2.1. Stichprobe	94
9.2.2. Fragebogen	95
9.2.3. Psychosozialer Stressor	96
9.2.4. Speichelcortisol und -Amylase	96
9.2.5. Herzrate.....	96
9.2.6. Gedächtnistest.....	97
9.2.7. Ablauf.....	98
9.2.8. Auswertung	99
9.3. Ergebnisse	99
9.3.1. Demographische Unterschiede zwischen den Teilstichproben	99
9.3.2. Stress-induzierte Cortisolsekretion und adrenerge Aktivität.....	100
9.3.3. Zusammenhang zwischen demographischen und psychometrischen Variablen und den physiologischen Stressreaktionen	102
9.3.4. Effekte des Laborstressors auf die verbal-deklarativen Gedächtnisleistungen.....	102
9.3.5. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion, adrenerger Aktivierung und Gedächtnisleistungen	104
9.3.6. Moderierender Einfluss der emotionalen Valenz des Lernmaterials	106
9.4. Diskussion	108
10. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION	113
10.1. Effekte von Stress und stressinduzierter Cortisolsekretion	113
10.2. Moderierender Einfluss der Gedächtnisphasen	119
10.3. Merkmale des Gedächtnistests, des Lernmaterials und des Settings	120
10.4. Stress-induzierte Cortisolsekretion, adrenerge Aktivierung und Gedächtnis	124
10.5. Schlussfolgerungen und Ausblick.....	125
LITERATUR.....	128

Zusammenfassung

Akuter Stress führt beim Menschen zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und zur vermehrten Sekretion von Cortisol (ein Glukokortikoid) als deren Endprodukt. In einer Vielzahl von Studien der letzten beiden Jahrzehnte konnten kognitive Effekte von Glukokortikoiden sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden negative Effekte exogen applizierter Glukokortikoide berichtet. Diese Effekte scheinen selektiv für Funktionen des deklarativen Gedächtnisses zu sein, und Vermutungen gehen dahin, dass sie über den Hippocampus, einer Struktur im Temporallappen des Cortex, vermittelt sind. Darüber hinaus konnten negative Effekte von Stress auf die neuronale Erregbarkeit hippocampaler Neuronen bei der Ratte nachgewiesen werden. Es gibt jedoch wenige Studien zu den Effekten akuter psychosozialer Belastungen auf das Gedächtnis beim Menschen. Die Ergebnisse dieser Studien sind zudem inkonsistent.

Die vorliegende Studie untersuchte in drei Experimenten, inwiefern akuter psychosozialer Stress verschiedene Gedächtnisfunktionen beim Menschen beeinflusst. Es wurde der Frage nachgegangen, ob akute Belastungen negative Effekte auf verschiedene Funktionen des Gedächtnisses ausüben und ob diese Effekte über die stressinduzierte Sekretion von Cortisol vermittelt sind. Im ersten Experiment mit einer Gruppe von Frauen mittleren Alters konnten keine solchen negativen Wirkungen belegt werden – es zeigte sich im Gegenteil, dass eine deutliche stress-induzierte Cortisolreaktion mit verbesserten Gedächtnisleistungen zusammenhängt. Im zweiten Experiment konnten mit einer Gruppe junger Frauen dagegen keine Effekte auf die verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch hier ein negativer Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistungen und Cortisolsekretion und eine positive Korrelation mit der adrenergen Aktivierung (Herzrate). Beide Effekte konnten im dritten Experiment mit einer Gruppe junger Männer nicht bestätigt werden: Es ergaben sich weder Unterschiede zwischen den Gruppen, die in verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung einem Stressor ausgesetzt waren, noch ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen endokrinen Parametern und Gedächtnisleistungen.

Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die berichteten Befunde aus dem Tiermodell diskutiert. Es wird schließlich der Versuch einer Integration der verschiedenen Forschungsparadigmen zum Zusammenhang zwischen Stress, „Stressendokrinologie“ und Lernen und Gedächtnis unternommen.

Abstract

In humans, acute stress triggers the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis) to secrete the glucocorticoid cortisol into the bloodstream. Numerous studies of the past two decades have demonstrated cognitive effects of glucocorticoids (GC) in animals and humans. Most of these studies revealed negative effects on memory when GC were given exogenously. These effects seem specific for declarative memory functions. It was suggested that the negative effects of GC on declarative memory are predominantly mediated by the hippocampus, which is located in the temporal cortex. In addition, acute stress has been shown to impair neural plasticity in the hippocampus of rats. There are less studies in humans focusing on the cognitive effects of acute stress. Moreover, the results of these studies are inconsistent.

In the present study, three experiments were designed to investigate the impact of acute psychosocial stress on memory function in humans. We addressed the question, if acute stress impairs declarative memory, and if so, this effect is mediated by stress-induced cortisol secretion. In the first experiment, we were not able to show such effects in a sample of middle-aged women. In contrast, a significant cortisol reaction to the experimental setting was associated with better memory. In the second experiment, there was no specific effect of the stressor on different phases of the memory process in a sample of young women. Moreover, memory was negatively associated with cortisol secretion, but showed a positive correlation with adrenergic activation (as measured by the stress-induced heart rate response). The third experiment failed to replicate these effects in a sample of young men: There were no differences between the groups, who were stressed at different stages of the memory process compared to a non-stressed control group. Additionally, there were no substantial correlations between the endocrine stress response and different measures of declarative memory.

The results of the experiments will be discussed in the light of the animal model literature. The attempt is made to integrate the results from the different paradigms, which have been employed to investigate the relationship between acute stress, endocrinology, learning and memory.

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Ein erheblicher Teil der psychophysiologischen Forschung widmet sich seit geraumer Zeit der Frage, inwiefern akute physische und psychosoziale Belastungen physiologische Prozesse verändern, und worin deren Funktion für die Anpassung des Organismus liegt. Ein weiterer Teil der Forschung versucht Zusammenhänge zwischen Belastung, physiologischem Geschehen und der Pathogenese von somatischen wie auch psychischen Erkrankungen herzustellen.

Historisch gesehen stand zunächst die Beschreibung physiologischer Reaktionen auf verschiedenartige Belastungen im Vordergrund. In der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts konnten im Tiermodell verschiedene physiologische Systeme identifiziert werden, die auf die unterschiedlichsten Belastungen reagieren. Der Physiologe Walter Cannon konnte 1914 in Tierversuchen erstmals zeigen, dass akute Belastungen die Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark bewirken und zu einer Reihe von physiologischen Effekten führen, die die Anpassung an antizipierte motorische Reaktionen erhöhen („fight-or-flight“-Reaktion). Cannon führte den Begriff der „Homöostase“ bzw. des inneren Gleichgewichts ein. Nach seiner Ansicht können äußere Belastungen den Organismus aus diesem inneren Gleichgewicht bringen und entsprechende Reaktionen zu dessen Wiederherstellung auslösen. Obwohl Cannon als Begründer der Stressendokrinologie gilt, benutzte er selbst nie den Begriff „Stress“ (Cannon, 1922). Dieser wurde wesentlich später durch den kanadischen Physiologen Hans Selye populär. Er erforschte die Auswirkungen chronischer noxischer Reize an Ratten. Im Rahmen seiner Experimente konnte er zeigen, dass chronische physiologische Belastungen zu einem von ihm als „Stresstriade“ bezeichneten Syndrom führen können, nämlich Vergrößerung der Nebennieren, Magengeschwüre und Atrophie von Thymus und Muskelgewebe (Selye, 1936, 1950, 1974). Selye führte diese Erscheinungen auf die Erschöpfung verschiedener Hormonsysteme zurück und sah in Ihnen das Endstadium misslungener Adaptation. Er lenkte mit seinen Untersuchungen den Blick auf die Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Über drei Jahrzehnte nach den ersten Veröffentlichungen Selyes resümierte Mason in einem vielbeachteten Übersichtsartikel die bis zu diesem Zeitpunkt erschienene Literatur zu den Auswirkungen akuter und chronischer Belastungen auf die HPA-Achse (Mason, 1968). Die Forscher-

gruppe um Joel Dimsdale konnte in einer Reihe von Studien zeigen, dass psychosoziale Stressoren in der Lage sind, bedeutsame Erhöhungen der Konzentrationen von Katecholaminen in der Peripherie hervorzurufen. Dabei zeigte sich, dass die Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin in Reaktion auf einen emotionalen Stressor um das zwei- bis dreifache im Plasma ansteigen (Dimsdale, 1984; Dimsdale & Moss, 1980a; Dimsdale, Young, Moore, & Strauss, 1987; Dimsdale & Ziegler, 1991). Somit spielen zwei Hormonsysteme in der Anpassung an Belastungen verschiedenster Art eine wichtige Rolle.

Während man lange Zeit der Überzeugung war, Hormone dienen ausschließlich der zentralnervösen Regulation peripherer Zielorgane, stimmt man heute weitgehend darin überein, dass Hormone wichtige regulative und modulatorische Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS) selbst besitzen (Lathe, 2001). Nahezu alle Neuronen im ZNS besitzen spezifische Rezeptoren für verschiedene Hormone. So konnten zum Beispiel für extrem erhöhte Konzentrationen an Glukokortikoiden (GC) neurotoxische Wirkungen im Tiermodell nachgewiesen werden, die in Übereinstimmung mit den Beobachtungen an Patienten mit pathologisch erhöhten Cortisolspiegeln (Cushing-Syndrom; „Steroid Psychose“) zu sehen sind. In den 80er Jahren konnte Sapolsky in einem vielbeachteten Forschungsprogramm nachweisen, dass hohe Konzentrationen an endogenen und exogenen GC über längere Zeit neurotoxische Wirkungen in bestimmten Hirnarealen haben können, was schließlich zum Tod von Neuronen führen kann (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986; Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990). Von Beginn an gab es jedoch auch ein Bestreben, die kognitiven Effekte verschiedener Hormone im physiologischen Bereich nachzuweisen. Mit der Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden, vor allem der Entwicklung von Verfahren zur Bestimmung von extrem niedrigen Konzentrationen an Hormonen in verschiedenen Körperflüssigkeiten wurden die Grundlagen zur Erforschung dieser Effekte gelegt. Heute liegt eine Vielzahl von Studien vor, die wenig Zweifel an den Wirkungen von Hormonen auf kognitive Funktionen zulassen. Hormone modulieren aller Wahrscheinlichkeit nach Aufmerksamkeit, Konzentration, Stimmung, Gedächtnis, Appetit, sexuelle Funktionen, und andere psychische Prozesse und haben damit einen erheblichen Einfluss auf das Verhalten.

Eine zunehmende Anzahl von Studien beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Hormonen auf das Gedächtnis. Da das Gedächtnis eine notwendige Voraussetzung für jede Art von Selbstbewusstsein ist, liegt es nahe, dieser Funktion einen zentralen Stellenwert in der Erklärung menschlichen Den-

kens und Handelns einzuräumen. Veränderte Gedächtnisfunktionen spielen wahrscheinlich eine Rolle in der Entwicklung und/oder Aufrechterhaltung verschiedener psychischer Störungen. Während dies für Störungen aufgrund traumatischer Ereignisse (deren Kernsymptom immer wiederkehrende unwillkürliche Erinnerungen sind) auf der Hand zu liegen scheint, sind die Zusammenhänge bei affektiven und anderen Angststörungen weniger eindeutig. Dennoch spielen kognitive Veränderungen, welche auch Gedächtnisfunktionen umfassen, wahrscheinlich eine Rolle bei Entstehung und/oder Aufrechterhaltung verschiedener affektiver Störungen (vgl. z.B. McAllister-Williams, Ferrier, & Young, 1998) – ein Zusammenhang mit den bei depressiven Patienten häufig beobachtbaren chronisch erhöhten Cortisolspiegeln ist zumindest denkbar.

In pharmakologischen Studien konnten inzwischen spezifische kognitive Effekte von Stress und Stresshormonen (v.a. Glukokortikoide und Katecholamine) sowohl im Tiermodell als auch Humanbereich nachgewiesen werden (Ferry, Roozendaal, & McGaugh, 1999; Lupien & McEwen, 1997; McGaugh & Cahill, 1997). Zudem ist das Wissen um die zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen in den letzten beiden Jahrzehnten stetig gewachsen (vgl. Joels, 2001). Auf der anderen Seite sind die Befunde hinsichtlich der Effekte von akutem Stress auf das menschliche Gedächtnis uneinheitlich (eine Übersicht findet sich in dieser Arbeit). Aus diesem Grund stand in der vorliegenden Arbeit die Frage im Zentrum, ob akute psychosoziale Belastungen, wie sie in ähnlicher Weise im Alltag auftreten, das Gedächtnis des Menschen beeinflussen und inwiefern diese Effekte hormonell vermittelt sind.

Nach einer kurzen Einführung in die Grundlagen der Stressendokrinologie und der funktionellen Neuroanatomie des (menschlichen) Gedächtnisses wird ein Literaturüberblick zu den Effekten von Stress und Stresshormonen auf das Gedächtnis gegeben. Nachfolgend wird über drei Experimente berichtet, bei denen in Abhängigkeit von einem kurzen Laborstressor die endokrine Stressreaktion und die Gedächtnisleistungen bei verschiedenen Probandenstichproben gemessen wurden. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden schließlich im Lichte der bereits vorliegenden Befunde aus Human- und Tierexperimenten diskutiert.

2. Psychoneuroendokrine Stressreaktionen

Akute Belastungen (Stress) führen bei allen höheren Spezies zu verschiedenen psychoendokrinen Anpassungsreaktionen (vgl. Abbildung 2.1). Die erste Welle endokriner Reaktionen auf einen typischen naturalistischen Stressor beim Nager und beim Primaten (z.B. Bedrohung durch einen Fressfeind) erfolgt innerhalb der ersten Sekunden und umfasst die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem sympathischen Nervensystem und dem Nebennierenmark und die Ausschüttung diverser Peptidhormone aus dem Hypothalamus (Corticotropin-releasing-Hormon (CRH), Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH), Vasopressin u.a.). Kurz danach erfolgt die Ausschüttung von Hypophysenhormonen (Adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Prolactin, Somatostatin bzw. Growth Hormon (GH), u.a.). Die Sekretion von Glukokortikoiden (GC) und anderen Steroiden aus der Nebenniere geschieht erst mit einigen Minuten Verzögerung, wobei die Ausschüttung von Sexualsteroiden durch Stress vermindert wird. Die Wirkungen der Steroide in den Effektororganen und Zielgeweben sind um ein Weiteres verzögert, so dass, zum Beispiel im Fall der Sexualsteroiden erst Stunden oder Tage später Effekte nachzuweisen sind.

Eine Vielzahl von Gehirnregionen sind an der Vermittlung von Stress und physiologischen bzw. endokrinen Anpassungsreaktionen beteiligt: Hypothalamus, limbisches System (inkl. Amygdala, Septum, Hippocampale Formation, u.a.) Hirnstamm und Thalamus. Die Effekte psychosozialer Stressoren sind wahrscheinlich weniger durch viszerale bzw. periphere Afferenzen des Hirnstamms vermittelt, als vielmehr durch Afferenzen des limbischen Systems aus kortikalen Arealen oder direkten sensorischen Afferenzen. Die Effekte werden hauptsächlich über spezifische Kerne des Hypothalamus vermittelt, welcher sowohl Projektionen zur medianen Eminenz (endokrine Stressreaktionen) als auch Efferenzen zu präganglionären adrenergen Neuronen und katecholaminergen Neuronen im Hirnstamm (Nucleus tractus solitarius, Locus coeruleus) besitzt.

Auf endokriner Seite sind zwei klassische Systeme zu unterscheiden, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und das sympathoadrenale System (SAS) und auf neuronaler Seite das zentral-katecholaminerge System. Die beiden neuroendokrinen Systeme sind in den vergangenen Jahren am weitreichendsten untersucht worden. Obwohl die

Systeme funktionell und anatomisch klar unterscheidbar sind, bestehen bedeutende Wechselwirkungen und gegenseitige Modulationen.

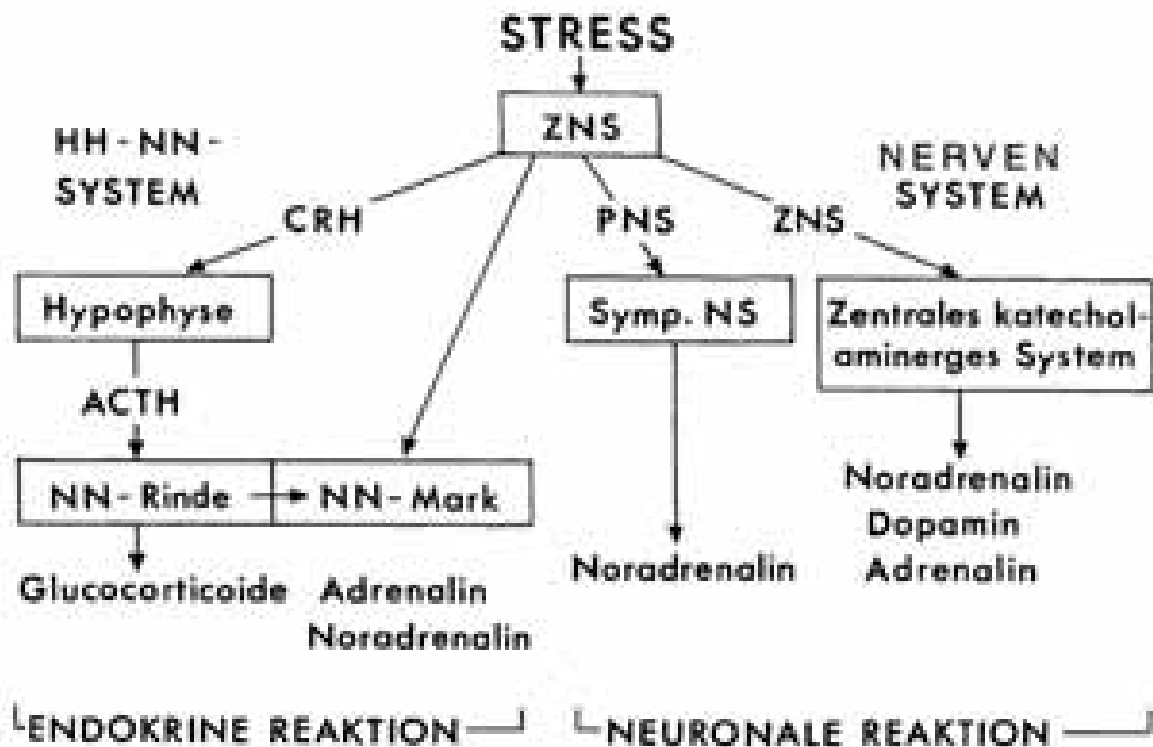


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der endokrinen und neuronalen Stressreaktion beim Menschen (aus Lehnert, Schulz, & Hiemke, 1999); ACTH=Adrenocorticotropes Hormon; CRH=Corticotropin-Releasing-Hormon; HHNN = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde; NN = Nebenniere; NS=Nervensystem; PNS = Peripheres Nervensystem; ZNS = Zentrales Nervensystem

Im folgenden werden für die beiden endokrinen Reaktionssysteme (HPA-Achse und SAS) funktionelle Anatomie und bestehende Wechselwirkungen erörtert. Die Funktionen der beiden neuronalen Reaktionssysteme werden mit Blick auf ihre modulatorische Rolle für HPA-Achse und SAS und ihre regulatorische Funktion für kardiovaskuläre Prozesse dargestellt.

2.1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Bei Stimulation des Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus sezernieren spezifische Neuronen CRH und eine Reihe weiterer Peptide in das Pfortadersystem des Hypophysenstiels (Whitnall, 1993). Im Hypophysenvorderlappen (HVL; Adenohypophyse) bewirkt dies die Ausschüttung von ACTH

in den Blutkreislauf. ACTH seinerseits stimuliert die Freisetzung von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Beim Menschen zeichnet sich die HPA-Achse durch eine Grundaktivität (basale Aktivität) mit relativ geringer Konzentration an Cortisol in Plasma und Speichel aus, wobei eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit hohen Cortisolkonzentrationen und niedrigen Konzentrationen am Abend zu beobachten ist. Die Stimulation des Hypothalamus führt zur Aktivierung der Achse und sorgt für ein rasches Ansteigen der Konzentration an ACTH und Cortisol im Plasma. Sind die auslösenden Bedingungen für die Aktivierung nicht mehr vorhanden kommt es zu einem Abfall der Aktivität und zu einer raschen Rückkehr auf ein basales Niveau. Sowohl die Aufrechterhaltung der Grundaktivität (Systemtonus) als auch die Regulation der stimulierten Sekretion („down-regulation“) wird durch negative Feedbackmechanismen des Cortisol bewerkstelligt. Dieses negative Feedback findet auf allen Ebenen der HPA-Achse statt, einschließlich Hippocampus, Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (Herman & Cullinan, 1997). Die neuronale Regulation und die endokrine Modulation der HPA-Achse werden im folgenden genauer dargestellt.

2.1.1. Neuronale Regulation und endokrine Modulation der HPA-Achse

Eine zentrale Gehirnstruktur für die Vermittlung von psychischem Stress auf die Anpassungsreaktionen des Körpers stellt der *Hypothalamus* dar. Diese hochkomplexe Struktur besitzt mehrere anatomisch und funktionell unterscheidbare Kerne, die ihrerseits wiederum mehrere Funktionen erfüllen. Die meisten neuronalen Verbindungen des Hypothalamus zu anderen Gehirnregionen sind bidirektional. So besitzt der Hypothalamus enge Verbindungen zum limbischen System, über welche wiederum Verbindungen zu neokortikalen Arealen bestehen. In den 30er Jahren wurde von James Papez ein neuronales System vorgeschlagen (Papez-Kreis), welches Gyrus cinguli, Hippocampus, Mamilliarkörper und den anterioren Thalamus umfasste und welches in funktionalem Sinn das limbische System bildet und für die Verarbeitung emotionaler Reize wesentlich sein sollte. Spätere anatomische Studien bestätigten diese Annahme im wesentlichen und zeigten zudem, dass weitere Strukturen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Reize spielen, nämlich Amygdala, Septum, Nucleus accumbens (Teil des Striatums) und Teile des Hypothalamus. Die Verbindung zwischen den

Assoziationsarealen des Neocortex und dem limbischen System bestehen hauptsächlich über Projektionen in den entorhinalen Cortex. Die Projektionen des entorhinalen Cortex zum Hippocampus passieren das Subiculum, von wo aus Projektionen über die Fornix in den Hypothalamus bestehen. Aufgrund der beschriebenen neuronalen Verbindungen von Hypothalamus, limbischen System und Neocortex scheint es sehr plausibel, dass emotionale Stimuli bzw. psychosoziale Belastungen oder Stress die Aktivität im Hypothalamus beeinflussen und eine Kaskade neuronaler und endokriner Anpassungsreaktionen triggern (Iversen, Iversen, & Saper, 2000).

Ein spezifischer Kern des Hypothalamus, der *paraventriculäre Nucleus (PVN)* spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation der HPA-Achse (Whitnall, 1993). Er besitzt erregende noradrenerge Afferenzen aus dem Hirnstamm (v.a. aus den Endkernen des Nucleus tractus solitarius (NTS) bzw. aus dem Locus coeruleus (LC)), serotonerge Afferenzen mit den Nuclei raphé und hemmende Afferenzen mit dem Hippocampus. Die neuronalen Efferenzen ziehen zur posterioren Hypophyse (Neurohypophyse), zur medianen Eminenz und zum LC und zum NTS des Hirnstamms. Die für die Regulation der HPA-Achse unmittelbar wesentliche Efferenz ist jedoch die Projektion zu den Portalgefäßen im Hypophysenstiel, welche ihrerseits zur anterioren Hypophyse (Adenohypophyse) ziehen. Die Mehrzahl der Hypothalamusneuronen produziert verschiedene Peptide, die entweder in den synaptischen Spalt sezerniert werden, wo sie als Neurotransmitter fungieren, oder in den Blutkreislauf abgegeben werden, wo sie an weiter entfernten Zellen als Hormone ihre Wirkung entfalten. Neben der zentralen Rolle des Hypothalamus für die Funktion der HPA-Achse gibt es weitere Strukturen, die vor allem in der Regulation der basalen und evozierten Aktivität der HPA-Achse eine entscheidende Rolle spielen: Amygdala und Hippocampus.

In verschiedenen Untersuchungen der 50er und 60er Jahre konnte eine stimulierende Funktion der *Amygdala* auf die Ausschüttung von GC nachgewiesen werden (Herman & Cullinan, 1997 – für eine Übersicht). Die Vermutungen gingen dahin, dass die Amygdala die Auswirkungen von Stress auf die HPA-Achse verstärkt (Salcman, Peck, & Egdahl, 1970; Weidenfeld, Itzik, & Feldman, 1997). Eine Beschädigung spezifischer Kerne der Amygdala führt zu einer verminderten Corticosteron und ACTH-Ausschüttung in Reaktion auf akute Stressoren (Feldman, Conforti, Itzik, & Weidenfeld, 1994; Van de Kar, Piechowski, Rittenhouse, & Gray, 1991). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Stimulation bestimmter Areale der Amygdala die Ausschüttung von Corticosteron triggert (Dunn & Whitener, 1986). Zusammengefasst deuten diese Untersuchungen darauf hin, dass bestimmten

Kernen der Amygdala eine modulatorische Rolle bei der Regulation der HPA-Achse zukommt (Herman & Cullinan, 1997; Herman, Prewitt, & Cullinan, 1996).

Sowohl die zirkadiane als auch die stressinduzierte Aktivität werden durch ein negatives Feedback der GC auf die HPA-Achse vermindert. Direkte rückwirkende Effekte von GC auf die Aktivität der HPA-Achse wurden auf der Ebene von Hypothalamus und Hypophyse schon früh nachgewiesen (Dallman et al., 1987).

Hippocampale Strukturen spielen wahrscheinlich eine Schlüsselrolle bei der Feedback-Regulation der HPA-Achse, da sie hohe Konzentrationen an Steroidrezeptoren aufweisen. Der Hippocampus besitzt u.a. Efferenzen zu Septum, lateralem Thalamus, Stria Terminalis, Nucleus accumbens und ventromedialen Kernen des Hypothalamus, über welche das negative Feedback wahrscheinlich vermittelt ist. Eine genauere Übersicht der neuronalen Zusammenhänge findet sich bei Jacobson und Sapolsky (1991). In einer frühen Studien konnte gezeigt werden, dass die Stimulation des *Hippocampus* zur Verminderung der Konzentrationen an GC bzw. deren Metaboliten führt (Rubin, Mandell, & Crandall, 1966). Im Gegensatz dazu führt die teilweise oder vollständige Entfernung des Hippocampus oder Läsionen der Fornix zu einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse mit einer vermehrten Ausschüttung an GC (Herman et al., 1989; Magarinos, Somoza, & De Nicola, 1987). Es scheint, dass der Hippocampus seine inhibitorische Funktion vor allem im Zusammenhang mit der zirkadianen Rhythmik der HPA-Achse ausübt. Einige Studien konnten zudem zeigen, dass der Hippocampus eine wesentliche Rolle bei der Regulation der stressinduzierten Aktivität der HPA-Achse spielt. Sowohl für die Stressreaktion der HPA-Achse an sich, als auch für die Erholung der HPA-Achse nach Aktivierung wurden inhibitorische Funktionen des Hippocampus nachgewiesen (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1984; Wilson, Greer, Greer, & Roberts, 1980).

Es soll nicht verschwiegen werden, dass es auch widersprüchliche Befunde gibt (Jacobson & Sapolsky, 1991). So wurde von einigen Forschergruppen berichtet, dass es durch elektrische Stimulation des Hippocampus zu einer gesteigerten Corticosteronausschüttung kam, was auf unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der stimulierten Areale des Hippocampus (CA2, CA3 vs. CA1) zurückzuführen sein könnte (Dunn & Orr, 1984). Eine Übersicht zur regulatorischen Funktion des Hippocampus findet sich bei Jacobson und Sapolsky (1991) und bei Young und Mitarbeitern (1996).

Die Aktivität der HPA-Achse wird darüber hinaus offenbar durch eine Vielzahl von Substanzen moduliert, wobei in den meisten Fällen die neuronalen Mechanismen weitgehend ungeklärt sind. So wurden für die Ebene der CRH-Sekretion stimulierende Effekte von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und anderen Hormonen nachgewiesen – hemmende Effekte konnten zum Beispiel für GABA Somatostatin und Substanz P nachgewiesen werden. Auf der Ebene der ACTH-Ausschüttung zeigten sich ebenfalls stimulierende Wirkungen für verschiedene Katecholamine, Oxytocin, Vasopressin, und andere Hormone – hemmende Einflüsse konnten bislang nur für das Cortisol selbst nachgewiesen werden (zur Übersicht: Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

Die peripheren Wirkungen des Cortisols sind wahrscheinlich über genomische Prozesse in den Zellen der Zielorgane vermittelt. Cortisol fördert die Glukoneogenese und hemmt den Glukoseverbrauch im Gewebe, was die vermehrte Bereitstellung von Glukose im Körper bewirkt. Darüber hinaus steigert Cortisol die Lipolyse, die freiwerdenden Fettsäuren wiederum fördern die Glukoneogenese in der Leber. Zusätzlich drosselt Cortisol den Proteinmetabolismus in verschiedenen Organen mit Ausnahme der Leber. Schließlich wirkt Cortisol in hohen Dosierungen immunsuppressiv und unterdrückt die Antikörpersynthese, die Phagozytose, die Proliferationsrate von Lymphozyten und die Aktivität natürlicher Killerzellen (Kirschbaum & Hellhammer, 1999).

2.1.2. Moderierende Faktoren auf Aktivität und Reaktivität

In vielen Studien besteht hinsichtlich der HPA-Aktivität bzw. hinsichtlich der erhobenen Variablen (Cortisol, ACTH, CRH) eine erhebliche interindividuelle Variabilität, auch wenn die Ausgangsbedingungen der Erhebungen (Tageszeit, Schlaf, Nahrungsaufnahme) konstant gehalten werden. Intensive Forschung hat in den letzten beiden Jahrzehnten eine ganze Reihe von Faktoren zu Tage gefördert, die einen direkten oder indirekten Einfluss auf die basale Aktivität und die Stressreaktivität der HPA-Achse haben, und damit potentiell einen Teil der beobachteten Varianz erklären können. Zu diesen Variablen gehören: Alter, Geschlecht, Östrogenspiegel, Erbanlagen, Nikotinkonsum und Persönlichkeitsvariablen. Diesen Faktoren kommt eine besondere Bedeutung bei der Planung und Bewertung von Studien zur HPA-Achse zu, da sie die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse erklären können bzw. die Intragruppenvarianz erhöhen und damit die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikanter Gruppenunterschiede verringern.

Während eine Übersichtsarbeit nach einer Auswertung von 53 Studien zu dem Schluss kommt, es gäbe keinen bedeutenden *Alterseffekt* beim Menschen (Zimmerman & Coryell, 1987), kann aus anderen Studien zumindest der Schluss gezogen werden, dass im höheren Lebensalter (ab etwa 60 Jahren) erhöhte Cortisolanstiege bei pharmakologischer Stimulation der HPA-Achse zu beobachten sind (Dodt et al., 1991; Heuser et al., 1994; von Bardeleben & Holsboer, 1991)

Die Befunde zu *Geschlechtsunterschieden* sind ähnlich inkonsistent: Auf der einen Seite konnten wiederholt keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der basalen Sekretion von Cortisol nachgewiesen werden (Brandtstädter, Baltes, Kirschbaum, & Hellhammer, 1991; Horrocks et al., 1990), auf der anderen Seite gibt es einige Studien, die über einen höheren Ruhecortisolspiegel bei Männern berichten (Olsson et al., 1989; Tersman, Collins, & Eneroth, 1991). Einige Untersuchungen konnten konsistent einen deutlichen Geschlechtseffekt auf die stressinduzierte Cortisolausschüttung nachweisen, wobei Frauen mit geringeren Anstiegen auf Stress reagierten (Heuser et al., 1994; Kirschbaum, Klauer, Philipp, & Hellhammer, 1995a; Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999; Kirschbaum, Wust, & Hellhammer, 1992b; Van Cauter, Leproult, & Kupfer, 1996).

Vermutungen gehen dahin, dass die beobachteten Geschlechtseffekte mit *Östrogenen* zusammenhängen. Damit übereinstimmend konnte z.B. ein deutlicher Effekt des Zyklus nachgewiesen werden: Frauen zeigten nur in der Follikelphase (mit relativ hohem Östrogenspiegel) niedrigere basale Cortisolspiegel als Männer, nicht jedoch in der Lutealphase (Kirschbaum et al., 1999; Tersman et al., 1991). Damit übereinstimmend haben exogene Östrogene, wie sie in oralen Kontrazeptiva (Pille) enthalten sind einen unterdrückenden Effekt auf die Cortisolfreisetzung (Kirschbaum et al., 1999; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1995b). Die kurzzeitige Einnahme von Östrogenen kann jedoch einen gegenteiligen Effekt haben: In einem Experiment mit gesunden jungen Männern zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Cortisolreaktion auf einen psychosozialen Stressor nach kurzzeitiger Östradiolgabe (Kirschbaum et al., 1996a).

Nikotin hat eine stimulierende Wirkung auf die HPA-Achse, sowohl bei Nichtrauchern (Pomerleau & Pomerleau, 1990) als auch bei Rauchern (Kirschbaum, Wust, & Strasburger, 1992c), es tritt also offenbar keine Habituation bei wiederholter Stimulation durch Nikotin auf. Chronischer Tabakkonsum beeinflusst sowohl die basale Aktivität der HPA-Achse als auch ihre Reagibilität. Chronische Raucher haben im Tagesmittel erhöhte Cortisolspie-

gel (Kirschbaum et al., 1992c), während Sie auf psychische und pharmakologische Stimulation mit einer geringeren Cortisolausschüttung reagieren als Nichtraucher (Kirschbaum, Scherer, & Strasburger, 1994; Kirschbaum, Strasburger, & Langkrar, 1993b).

Es existieren wenige Untersuchungen zur *genetischen Determination* der Funktion der HPA-Achse. Die Übereinstimmung von basaler Sekretion und Stressreagibilität monozygoter Zwillinge liegt in den wenigen Studien konsistent deutlich über der dizygoter Zwillinge (Kirschbaum, Wust, Faig, & Hellhammer, 1992a; Mason, 1991).

Schließlich wurden Anstrengungen unternommen, den Einfluss von *Persönlichkeitsvariablen* auf die Funktionalität der HPA-Achse nachzuweisen (Brandtstädter et al., 1991). Dies geschah jedoch mit geringem Erfolg; der Anteil der durch gängige Persönlichkeitsvariablen (z.B. Extraversion) aufgeklärten Varianz beträgt in den meisten Studien deutlich weniger als 5 Prozent. Lediglich durch Aggregation der Cortisolhebungen (Morgenprofile mehrerer Tage) konnten bedeutsame Zusammenhänge mit Persönlichkeitsmerkmalen nachgewiesen werden (Pruessner et al., 1997).

Zusammengenommen scheint es angebracht, bei Planung von Grundlagenuntersuchungen die berichteten Variablen konstant zu halten, um den Anteil der Fehlervarianz zu minimieren. Bei angewandten, in den meisten Fällen, korrelativen Fragestellungen ist eine stringente statistische Kontrolle der berichteten Variablen wünschenswert, da nur so Interaktionseffekte entdeckt und entsprechend gewürdigt werden können. Was die Interpretation von eigenen oder fremden Ergebnisse betrifft sind die berichteten Variablen immer als mögliche Konfundierungen in die Überlegungen mit einzubeziehen und die Ergebnisse entsprechend zu bewerten.

2.1.3. Messung der HPA-Achsen Aktivität anhand des freien Cortisols im Speichel

Cortisol gelangt nach Ausschüttung aus der Nebennierenrinde ins Blut, wo es zum größten Teil an Transporteiweiße (Transcortin) und möglicherweise auch an Erythrozyten gebunden wird. Nur etwa 5-10 Prozent des Cortisols liegen als freies Cortisol im Blut vor und stellen nach dem allgemein akzeptierten „Freien-Hormon-Konzept“ (Mendel, 1989) die biologisch aktive Fraktion dar. Sowohl die Konzentration des gesamten Cortisols als auch die des freien Cortisols lässt sich im Blut mit Hilfe konventioneller Radioimmunas-

says bestimmen. Eine weitere Möglichkeit stellt die Messung der Cortisolkonzentration im Speichel dar. Man geht davon aus, dass Cortisol eher durch passive Diffusion in den Speichel gelangt als durch einen aktiven Transportmechanismus, so dass die Konzentration von Cortisol im Speichel relativ unabhängig von der Speichelflussrate ist. Da die Speicheldrüsen die Diffusion von Proteinen und Protein-gebundenen Hormonen verhindern, ist nur die biologisch aktive, freie Fraktion von Cortisol im Speichel nachweisbar. Auf dem Hintergrund der Annahme, dass lediglich der ungebundene Anteil an Cortisol Effekte in den Zielorganen und Zielgeweben bewirkt, hat die Messung des freien Cortisols im Speichel einige Vorteile gegenüber der Bestimmung von Cortisol im Blutplasma. Messungen sind mit geringem Material- und Arbeitsaufwand ohne größere Belastungen für die Probanden in nahezu unbegrenzter Häufigkeit möglich. Die Korrelationen zwischen Blutcortisol und Speichelcortisol betragen zwischen $r=.71$ und $r=.96$ in Abhängigkeit von der untersuchten Stichprobe (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Sowohl Studien an gesunden Erwachsenen als auch Untersuchungen mit Neugeborenen (Gunnar, 1989), Kinder, Jugendlichen (Woodside, Winter, & Fisman, 1991), älteren Probanden (Reid, Intrieri, Susman, & Beard, 1992) und psychiatrischen Patienten (Harris et al., 1990) zeigen eine hohe Kovariation zwischen Blutcortisol und Speichelcortisol. Ebenso konnte dies in Experimenten mit Gabe synthetischen Cortisols und Dexamethason gezeigt werden (Harris et al., 1990; Tunn, Mollmann, Barth, Derendorf, & Krieg, 1992; Woodside et al., 1991). Bedenkt man zusätzlich, dass in den meisten Studien lediglich die Gesamtmenge im Plasma bestimmt wurde (und nicht die der freien Fraktion), kann man davon ausgehen, dass der wirkliche Zusammenhang zwischen den ungebundenen Fraktionen in beiden Körperflüssigkeiten nahe 100% liegt. Zusammengefasst geben diese Studien also wenig Anlass, daran zu zweifeln, dass die Konzentration an freiem Cortisol im Speichel ein valider Schätzer der ungebundenen Fraktion im Blut ist (Kirschbaum & Hellhammer, 1989).

2.2. Effekte von Stress auf die adrenerge Aktivität

Stress bewirkt neben der Aktivierung der HPA-Achse auch die Sekretion eines Gemischs von Adrenalin und Noradrenalin in der Blutkreislauf durch Aktivierung des sympathoadrenalen Systems (SAS). In einer Vielzahl von Laborexperimenten und Feldstudien konnte belegt werden, dass akuter psychosozialer Stress beim Menschen zu kurzzeitigen Erhöhungen der Konzentration an Katecholaminen im Plasma führt. In einer Serie von Experimenten

konnten Dimsdale und Mitarbeiter zum Beispiel zeigen, dass akute psychische Beanspruchung (öffentliches Reden) zu deutlichen Anstiegen sowohl von Adrenalin als auch Noradrenalin im Plasma führt (Dimsdale & Moss, 1980a, 1980b; Dimsdale et al., 1987). Ebenso konnte gezeigt werden, dass diese und ähnliche Stressoren zu einer deutlichen Erhöhung von Herzfrequenz, Atemfrequenz, Hautleitfähigkeit, Blutdruck und weiteren durch das SAS modulierten Variablen führt (vgl. al'Absi, Bongard, & Lovallo, 2000; Cacioppo et al., 1998; Larson, Ader, & Moynihan, 2001).

Das SAS reagiert äußerst schnell auf akute Belastungen. Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin sind bereits wenige Sekunden nach der Stimulation des Sympathikus zu beobachten und damit wesentlich früher als Cortisol bei entsprechender Stimulation. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt für Noradrenalin etwa 2.5 Minuten, für Adrenalin etwa 1.2 min. (Ward et al., 1983). Das im Plasma vorhandene Noradrenalin stammt wahrscheinlich hauptsächlich aus Nervenendigungen des sympathischen Nervensystems, während das Adrenalin hauptsächlich aus dem Nebennierenmark (NNM) stammt (vgl. Axelrod & Reisine, 1984). Adrenalin wird im NNM durch enzymatische Reaktion (Phenylethanol-amine-N-Transferase) aus Noradrenalin synthetisiert, welches wiederum aus Dopamin (durch Dopamin- η -hydroxylase) synthetisiert wird. Die Aktivität der an der Synthese beteiligten Enzyme unterliegt der Regulation durch neuronale Projektionen des sympathischen Nervensystems und durch endokrine Parameter, vor allem GC aus der NNR (vgl. Axelrod & Reisine, 1984).

2.2.1. Zentralnervöse Regulation der sympathoadrenalen Systems

Die zentrale Regulation des SAS durch den Hypothalamus ist seit längerem bekannt (Hilton, 1966). Die Erregung von Neuronen des PVN aktiviert über verzweigte Projektionen die regulatorischen Areale des autonomen Nervensystems im Hirnstamm, vor allem in den ventrolateralen Kernen der Medulla oblongata. Postganglionäre Axone des sympathischen Nervensystems innervieren das Nebennierenmark. Die aus dem Nebennierenmark ausgeschütteten Hormone wirken in vergleichbarer Weise auf die Zielorgane, wie die direkte Innervation durch den Sympathikus. Darüber hinaus haben sie Wirkungen auf Organe und Zellen, die praktisch keine adrenerge Innervation besitzen. In belastenden Situationen erfolgt die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin innerhalb weniger Sekunden und bewirkt u.a. eine schnelle Anpassung des Stoffwechsels (Glukoneogenese und Lipolyse) an

den für eine adäquate Reaktion (z.B. motorisch) notwendigen erhöhten Energiebedarf und eine Anpassung kardiovaskulärer Zielorgane (Erhöhung von Herzfrequenz und Schlagvolumen und Erhöhung des peripheren Gefäßtonus) zur Erhöhung des Blutdurchsatzes.

Neuere Daten weisen auf die zusätzliche Beeinflussung der autonomen Regulation durch die Amygdala hin. Die elektrische Stimulation der Amygdala führt zum Beispiel bei der Katze zu dem beschriebenen Muster von Blutdruckanstieg und Beschleunigung der Herzfrequenz, was auf eine Inhibition des Barorezeptorreflexes im NTS hinweist (Fonberg, 1968). Tatsächlich besitzen sowohl Hypothalamus als auch Amygdala absteigende Bahnen zum NTS, welche die anatomische Basis für die Suppression des Barorezeptorreflexes sein könnte (Mifflin, Spyer, & Withington-Wray, 1988). Im NTS laufen die peripheren Afferenzen der arteriellen Barorezeptoren, myokardialen und respiratorischen Rezeptoren zusammen. Der NTS besitzt seinerseits absteigende Verbindungen zu den präganglionären Neuronen des Sympathikus. So ist die zentrale Regulation kardialer Reaktionen auf emotional belastende Stimuli über die Hemmung des Barorezeptorreflexes zu verstehen (Zusammenfassung bei Lehnert et al., 1999). Darüber hinaus besitzt die Amygdala wichtige Projektionen zum lateralen Hypothalamus, durch welche indirekt Modulationen der autonomen Reaktionen auf emotionalen Stress bewerkstelligt werden (vgl. LeDoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988). Zudem ist die Modulation dopaminergischer Mechanismen im präfrontalen Cortex durch amygdaläre Kerne nachgewiesen worden (Goldstein, Rasmusson, Bunney, & Roth, 1996). Schließlich gibt es Hinweise, dass die Stimulation der Amygdala mit Vasopressin zu einer deutlichen Erhöhung der Herzfrequenz und einer signifikanten Ausschüttung von GC bei der Ratte führt (Rooszendaal, Schoorlemmer, Koolhaas, & Bohus, 1993). Insgesamt zeigen diese Befunde, dass spezifische Kerne der Amygdala wahrscheinlich vermittelt über relevante Kerne im Hirnstamm an der Regulation der stressinduzierten Reaktionen des autonomen Nervensystems beteiligt sind.

Die Anpassung der Herzfrequenz an wechselnde Anforderungen wird im wesentlichen durch die efferente Innervation des Herzens mit sympathischen und parasympathischen Nerven vermittelt. Die sympathischen Herznerven setzen bei Erregung Noradrenalin frei, welches das Schrittmacherpotential intensiviert und dadurch die Herzfrequenz erhöht. Daneben erhöht das Noradrenalin die Kontraktionskraft des Herzens und kann dadurch eine Erhöhung des Schlagvolumens und des Blutdrucks bewirken. Die parasympathischen Herznerven (Nervus vagus) setzen bei Erregung Acetylcholin frei und führen durch Verkürzung des Aktionspotentials zu einer Verminderung

des Herzfrequenz. Somit sind kardiale Reaktionen auf akute Stressoren das Endprodukt eines komplexen Zusammenspiels autonomer neuronaler Prozesse, neuroendokriner Aktivität und Aktivierung spezifischer Rezeptoren im Zielorgan (Ausführliche Zusammenfassung bei Lehnert et al., 1999). Demnach ist die Herzfrequenz(-reaktion) unter psychosozialem Stress möglicherweise ein sensitiver Marker der allgemeinen Aktivierung des SAS, wobei die Zusammenhänge mit anderen (endokrinen) Parametern nicht zwangsläufig hoch sein müssen. Es wurden meines Wissens bislang keine systematischen Untersuchungen zu diesem Aspekt publiziert.

2.2.2. Messung der adrenergen Aktivität

Grundsätzlich gibt es zwei Wege, die Aktivität des SAS zu messen: Durch Erhebung direkter adrenerger endokriner Variablen, wie z.B. peripherer Katecholamine bzw. deren Metaboliten oder durch Messung von Variablen, die unter adrenerger Regulation stehen und von denen substantielle Korrelationen mit den zugrunde liegenden adrenergen Mechanismen angenommen werden können.

Der direkte Nachweis von peripheren Katecholamine ist im Blut, Urin und Speichel möglich. Die Halbwertszeit von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma beträgt wenige Minuten. Konzentrationsänderungen sind schon wenige Sekunden nach Stimulation des Sympathikus zu beobachten. Die Messung von Katecholaminen im Plasma ist vor allem dann sinnvoll, wenn akute Veränderungen aufgrund kurzzeitiger Stimulation nachgewiesen werden soll. In diesem Fall sind wiederholte Erhebungen von Blutproben in kurzen zeitlichen Abständen nötig, was den Gebrauch von venösen Verweilkannülen voraussetzt. Es ist bekannt, dass ein geringer, aber relativ konstanter Anteil der Plasmakatecholamine in den Urin übergeht (vgl. Frankenhaeuser, 1971). Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Plasmakatecholaminen und Urinkonzentrationen konnte nachgewiesen werden (Akerstedt et al., 1983). Insofern bietet sich für die Erhebung langfristige Veränderungen der Katecholaminsekretion die Messung der Konzentrationen im Urin an. In der Regel wird dazu über einen Zeitraum von 15 oder 24 Stunden Urin gesammelt. Somit liefert die Messung im Urin eine Abschätzung der über den Sammelzeitraum in den Blutkreislauf abgegebenen Katecholaminmenge. Es liegt auf der Hand, dass damit keine akuten Änderungen der Konzentrationen erfasst werden und diese Strategie damit für experimentelle Laborstudien ungeeignet ist. Ähnlich verhält es sich auch mit der Erfassung von Metaboliten endogener Katecholamine im Urin (z.B. Homovanillinsäure).

Da die Erhebung von Katecholaminen im Plasma einen relativ hohen Aufwand darstellt und für Probanden im allgemeinen unangenehm ist, wurden Versuche unternommen, Katecholamine im Speichel zu messen - im Grunde genommen analog zur Messung des freien Cortisols im Speichel. Tatsächlich sind Katecholamine im Speichel nachzuweisen. In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die Konzentration an Speichelkatecholaminen in Reaktion auf verschiedene Stressoren ansteigt (McClelland, Ross, & Patel, 1985; Okumura, Nakajima, Matsuoka, & Takamatsu, 1997). Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen an Katecholaminen in Plasma und Speichel nachgewiesen werden, so dass sich die direkte Messung im Speichel nicht anbietet (Kennedy, Dillon, Mills, & Ziegler, 2001; Schwab, Heubel, & Bartels, 1992). Wahrscheinlich stammt ein hoher Anteil der in Speichel vorhandenen Katecholamine aus sympathischen Nervenendigungen, welche die Speicheldrüsen innervieren (vgl. Gallacher & Petersen, 1983).

Neben der direkte Messung der adrenergen Aktivität über die Bestimmung der peripheren Konzentrationen an Katecholaminen in verschiedenen Körperflüssigkeiten gibt es schließlich noch die Möglichkeit der Abschätzung dieser Größen über spezifische Korrelate. In mehreren Studien wurde inzwischen die Aktivität der ζ -Amylase als Korrelat peripherer adrenerger Aktivität gemessen (Bosch et al., 1996; Chatterton, Vogelsong, Lu, Ellman, & Hudgens, 1996; Chatterton, Vogelsong, Lu, & Hudgens, 1997; Nater et al., 2002; Skosnik, Chatterton, Swisher, & Park, 2000). Die Ausschüttung des Verdauungsenzyms geschieht hauptsächlich aufgrund der Stimulation η -adrenerger Rezeptoren an den Zellen der Speicheldrüsen durch Noradrenalin und möglicherweise auch Adrenalin (Gallacher & Petersen, 1983). Somit könnte die Konzentration an ζ -Amylase im Speichel möglicherweise die adrenerge Aktivität und die Konzentration an peripheren Katecholaminen widerspiegeln. Erste Validierungsversuche wurden unternommen: Es konnten in der bislang einzigen publizierten Validierungsstudie mittlere Korrelationen zwischen Speichel- ζ -Amylase und peripheren Katecholaminen im Plasma nach Exposition mit verschiedenen Stressoren nachgewiesen werden (Chatterton et al., 1996).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Bestimmung kardiovaskulärer Parameter: Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen u.ä. Parameter. Die Stressreaktivität dieser Parameter steht heute außer Frage – der Zusammenhang mit peripheren Katecholaminen ist jedoch weitgehend unklar. Die Erfassung der Herzrate ist mit geringem technischen Aufwand möglich. Die Herzrate reagiert sensitiv und vergleichsweise zeitnah auf psychosoziale Stressoren.

Obwohl deutliche Effekte peripherer Katecholamine auf die Herzfrequenz nachgewiesen werden konnten, erfolgt die Regulation der Herzaktivität hauptsächlich neuronal (s.o.). Die Herzrate bzw. deren Änderung ist demnach ein Produkt sowohl neuronaler als auch endokriner Prozesse und liefert damit eher eine grobe Abschätzung der allgemeinen adrenergen Aktivierung als der Konzentration an peripheren Katecholaminen.

2.3. Zusammenfassung

Akuter Stress bewirkt sowohl einen Anstieg der Cortisolkonzentration in Plasma und Saliva als auch die Ausschüttung eines Gemisches verschiedener Katecholamine aus Nebennierenrinde und Nervenendigungen des sympathischen Nervensystems in die Peripherie.

Hippocampus und limbische Strukturen (insbesondere Amygdala) sind wesentliche Strukturen für die Vermittlung der endokrinen und neuronalen Stressreaktionen. Während der Hippocampus eine wesentliche Struktur für die Regulation der HPA-Achse darstellt, scheint die Amygdala sowohl eine Rolle bei der Reaktion des autonomen Nervensystems, als auch der HPA-Achse auf emotionale Stimuli zu sein. Der Systemtonus der HPA-Achse wird über ein negatives Feedback aufrecht erhalten, welches teilweise über die GC-Rezeptoren im Hippocampus vermittelt wird.

Spezifische Kerne der Amygdala triggern sowohl kardiale Reaktionen auf psychosoziale Stressoren, als auch die Aktivierung der endokrinen Reaktion des SAS vermittelt über den Hypothalamus.

Beide Gehirnareale spielen zudem eine bedeutende Rolle für das Gedächtnis (siehe nächstes Kapitel). Somit sind wahrscheinlich sowohl neuroendokrine als auch kognitive Funktionen in beiden Strukturen lokalisiert, was eine Beeinflussung von kognitiven Funktionen durch endokrine Vorgänge als möglich erscheinen lässt.

3. Funktionelle Neuroanatomie des Gedächtnisses

Zum Verständnis der Funktion des Gedächtnisses haben Modelle und empirische Ergebnisse der kognitiven Neurowissenschaften der letzten beiden Jahrzehnte erheblich beigetragen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Gedächtnis nicht als einheitliche Entität anzusehen ist, sondern sich vielmehr als ein Bündel unterschiedlicher Funktionen darstellt, die auch funktionell-anatomisch unterscheidbar sind. Die neurophysiologische Gedächtnisforschung sucht nach möglichst spezifischen neuronalen Korrelaten einzelner Gedächtnisfunktionen. Eine zentrale Fragestellung ist, ob verschiedene Gedächtnisfunktionen (z.B. explizites vs. implizites Gedächtnis) verschiedene neuronale Korrelate haben und somit auch unterschiedlich vulnerabel für den Einfluss verschiedener Hormone sind.

Im Folgenden wird eine Reihe von Befunden der kognitiven Neurowissenschaften referiert. Genauer dargestellt werden die Funktionen einzelner Gehirnregionen, die bei der Vermittlung von psychosozialen Stress auf das menschliche Gedächtnis wahrscheinlich eine Rolle spielen. Erörtert wird, wie endokrinologische Prozesse die Effekte von Belastung auf das Gedächtnis moderieren können, und welche physiologischen Mechanismen und Strukturen diesen Effekten möglicherweise zugrunde liegen.

3.1. Deklaratives Gedächtnis

Die Unterscheidung zwischen deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis in psychologischem Sinn geht auf Anderson zurück (Anderson, 1976). In einem neuropsychologischen Kontext wurde die Unterscheidung von Cohen und Squire (Cohen, 1984; 1980) eingeführt. In der Literatur wird die Unterscheidung deklarativ/non-deklarativ oft synonym mit der Unterscheidung explizit/implizit gebraucht. Deklarativ bezieht sich jedoch auf den Umstand, dass Probanden in der Lage sind, sich daran zu erinnern oder zu erklären, wann und wie die abgefragte Information bewusst erworben wurde. Die Unterscheidung explizit/implizit bezieht sich eher auf die Form des Gedächtnistests, da bei expliziten Tests eine aktive Suche und Abrufung zuvor gelernter Inhalte verlangt wird, wohingegen die Abrufung bei impliziten Tests ohne bewusste Erinnerung geschieht.

Ausgangspunkt für ein steigendes Forschungsinteresse an den neuronalen Korrelaten deklarativer und non-deklarativer Gedächtnisfunktionen waren erste Beobachtungen und Einzelfallstudien an amnestischen Patienten mit Hirnläsionen (Corkin, 1984; Milner, Corkin, & Teuber, 1968; Scoville & Milner, 1957; Zola Morgan, Squire, & Amaral, 1986). Die Leistungen dieser Personengruppe sind in der Regel deutlich vermindert bei expliziten Gedächtnisaufgaben, welche die bewusste Erinnerung an zuvor Gelerntes erfordern („Ergänzen Sie den Wortstamm zu dem Wort, das in der zuvor gelernten Liste war“). Im Gegensatz dazu sind die Leistungen bei Aufgaben, die eine implizite Gedächtnisleitung testen im Normbereich gesunder Probanden, zum Beispiel bei Wortstammerngänzungsaufgaben, bei denen die Probanden aufgefordert werden, Wortstämme zu „dem ersten Wort, das ihnen in den Sinn kommt“ zu vervollständigen (Graf & Schacter, 1985). Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Wortstämme zu Wörtern ergänzt werden, welche in der Lernphase erworben wurden ist deutlich erhöht und deutet auf eine implizite Abrufung zuvor „gelernten“ Materials hin. Inzwischen ist man der Überzeugung, dass die erste Form der Aufgabe eine andere Art des Gedächtnisses repräsentiert, als die zweite Form. Die Tatsache, dass die meisten Amnestiker morphologische und funktionelle Beeinträchtigungen des medialen Temporallappens (MTL) einschließlich des Hippocampus aufweisen, führte zu der Annahme, dass implizite und explizite Gedächtnisleistungen in verschiedenen neuronalen Strukturen repräsentiert sind; die Form des Gedächtnisses, die ein explizites und bewusstes Abrufen von Informationen erfordert, scheint intakte Strukturen des Hippocampus vorauszusetzen (Eichenbaum, Otto, & Cohen, 1992; Squire, 1992; Zola Morgan & Squire, 1993; Zola Morgan et al., 1986; Zola Morgan, Squire, Rempel, Clower, & Amaral, 1992).

3.1.1. Funktion des Temporallappens/ Hippocampus

Zahlreiche Untersuchungen verschiedener Paradigmen leisten der Vermutung Vorschub, dass hippocampale Strukturen zusammen mit assoziierten Hirnarealen des Temporallappens (Teile des temporalen Cortex, namentlich entorhinale, perirhinale und parahippocampale Gebiete) wichtig für ein intaktes deklaratives Gedächtnis sind. Untersuchungen wurden bislang an neurologischen Patienten mit Gedächtniseinbußen, im Tiermodell mit Affen und in Läsionsstudien an Ratten durchgeführt. Aufgrund früherer Untersuchungen an Ratten mit hippocampalen Läsionen entwickelte Hirsh die erste Theorie, dass der Hippocampus ausschließlich an einer spezifischen Form des Gedächtnisses beteiligt sei, dem deklarativen Gedächtnis (Hirsh, 1974).

Weiteren Vorschub für ähnliche Hypothesen leisteten Beobachtungen an Patienten mit Hirnläsionen, die bei weitgehend intakten kognitiven Leistungen stark amnestisch waren (Cohen, 1984; Cohen & Squire, 1980).

Es existieren einige Fallstudien, die einen Zusammenhang zwischen Schädigungen des Hippocampus und spezifischen Beeinträchtigungen des Gedächtnisses vermuten lassen. Einschränkungen sind jedoch in der oft rudimentären Erhebung der Gedächtnisleistungen zu sehen, und in der Tatsache, dass die Schädigung oft auch Amygdala und kortikale Regionen betraf (Squire, 1992). Die post mortem Untersuchung der Gehirnmorphologie des Patienten R.B., welcher nach einem ischämischen Insult in temporalen Gehirnarealen an Gedächtniseinbußen litt, förderte schließlich nur eine bilaterale Läsion der CA1 Region des Hippocampus zutage, auf welche die partielle Amnesie zurückgeführt werden konnte (Zola Morgan et al., 1986). Mit der Weiterentwicklung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) konnten schließlich anatomische Beobachtungen am lebenden Gehirn gemacht werden. Squire und Mitarbeiter konnten an einer Reihe Patienten mit Gedächtniseinbußen morphologische Veränderungen des Hippocampus nachweisen (Squire, Amaral, & Press, 1990). Während temporale Regionen des Cortex nicht betroffen waren, zeigte sich eine erhebliche Atrophie des Hippocampus (Squire et al., 1990).

Läsionsstudien an Affen, bei denen mehr oder weniger selektiv Gehirngewebe entfernt oder geschädigt wurde, können als Tiermodell menschlicher Amnesie angesehen werden. In Vergleichen zwischen verschiedenen Läsionen (Hippocampus versus Hippocampus einschließlich kortikaler und anderer limbischer Strukturen) konnte gezeigt werden, dass allein die Zerstörung der CA1 Region des Hippocampus ausreicht, um messbare Gedächtniseinbußen hervorzurufen (Zola Morgan et al., 1992). Es liegen viele weitere Läsionsstudien an Affen vor, die an dieser Stelle nicht näher geschildert werden sollen. (Squire, 1992 – für eine Übersicht). Festzuhalten ist jedoch: Läsionen des Hippocampus, der Amygdala, Teile des Thalamus und assoziierter kortikaler Areale führen je nach Ausprägung und Lokalisation zu unterschiedlichen Ausprägungen von Gedächtnisverlusten in zum Teil unterschiedlichen Domänen. Läsionsstudien an Ratten bestätigen diese Befunde: Einige Studien verglichen die Gedächtniseinbußen von Ratten mit Läsionen des Hippocampus und der Amygdala und konnten für einige Lernparadigmen nur Effekte für die erste Gruppe nachweisen. Squire folgert aus diesen Ergebnissen, dass der Hippocampus mit assoziierten Gebieten in einer bestimmten „Art von Gedächtnis“ involviert sei, die Amygdala hingegen nicht (Squire, 1992). Dass diese Ansicht in Teilen revidiert werden muss, zeigen

die Ergebnisse von Studien, welche die spezifische Funktion der Amygdala bei der Gedächtnisbildung für emotionale Inhalte untersuchten (siehe Abschnitt 3.1.2).

Bei Untersuchungen an gesunden Probanden mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), mit der es möglich ist, die Durchblutung in akzeptabler räumlicher und zeitlicher Auflösung im Gehirn zu messen, konnte nachgewiesen werden, dass sowohl während der Einspeicherung als auch Abrufung von Gedächtnisinhalten ein Anstieg der Durchblutung im Hippocampus stattfindet (Lepage, Habib, & Tulving, 1998; Okuda et al., 2000; Schacter, Alpert, Savage, Rauch, & Albert, 1996a; Schacter et al., 1999; Schacter et al., 1995; Schacter, Savage, Alpert, Rauch, & Albert, 1996b; Schacter et al., 1997; Schacter & Wagner, 1999; Squire et al., 1992). Während einige Studien einen solchen Anstieg nur in Verbindung mit expliziten Gedächtnistests finden konnten (Schacter et al., 1996a; Schacter et al., 1996b; Squire et al., 1992), zeigen andere einen ebensolchen Anstieg auch in impliziten Gedächtnisaufgaben (Beauregard, Gold, Evans, & Chertkow, 1998). Ebenso widersprüchlich sind die Befunde zur funktionellen Verteilung innerhalb des medialen Temporallappens (MTL). Während eine Meta-Analyse von 52 PET-Studien (Lepage et al., 1998) zu dem Schluss kommt, dass die Enkodierung im anterioren MTL stattfindet, die Abrufung jedoch im posterioren MTL anzusiedeln ist, gibt es inzwischen auch Befunde, die einer solchen Verteilung widersprechen (Schacter et al., 1999; Schacter & Wagner, 1999).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass der Hippocampus eine wesentliche Rolle sowohl bei Enkodierung als auch bei Abrufung deklarativer bzw. explizit abrufbarer Inhalte spielt. Eine Zerstörung dieser Region führt in den meisten Fällen zu einer weitgehend irreversiblen anterograden Amnesie für deklarative Inhalte. Die Schädigung assoziierter Areale führt je nach Ausmaß und Lokalisation zur Ausbildung retrograder amnestischer Symptome unterschiedlicher Schwere.

3.1.2. Rolle der Amygdala

In der Literatur finden sich zunehmend Hinweise, dass die Amygdala Gedächtnisprozesse vor allem affektiver Inhalte moduliert. Man nimmt an, dass die emotionale Erregung durch das Lernmaterial selbst oder der Umstände der Lernsituation zur Aktivierung der Amygdala führt, welche wiederum die Einspeicherung bzw. Konsolidierung im Gedächtnis moduliert. Patienten mit

Läsionen der Amygdala zeigen beispielsweise selektive Einbußen bei der Identifikation negativer Gesichtsausdrücke (Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1994), ausgeprägte Prosodie (Scott et al., 1997) und verminderte Gedächtnisleistungen für emotionale Inhalte (Scott et al., 1997).

Die mit PET gemessene Aktivität in der Amygdala beim Enkodieren emotionalen Materials (Filmclips) korrelierte mit der Erinnerungsleistung für dieses Material. Dieser Zusammenhang konnte nicht für neutrales Material gezeigt werden (Cahill et al., 1996). In einer weiteren PET Studie konnte eine Aktivierung der Amygdala vor allem dann beobachtet werden, wenn autobiographische Ereignisse mit hoher emotionaler Valenz erinnert wurden (Fink et al., 1996). Eine Reihe weiterer neuerer Studien konnten mit bildgebenden Verfahren die Aktivität der Amygdala mit der Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte in Verbindung bringen (Cahill et al., 2001; Canli, Desmond, Zhao, & Gabrieli, 2002; Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli, & Cahill, 2000).

Die spezifische modulatorische Funktion der Amygdala in der Verarbeitung emotional erregender Gedächtnisinhalte konnte in einer ganzen Reihe von Tierstudien bestätigt werden (McGaugh, Cahill, & Roozendaal, 1996 – für eine Übersicht). Weitere Ergebnisse zum Beitrag der Amygdala in der Modulation der Gedächtniskonsolidierung durch Katecholamine und GC werden in Abschnitt 4.3 erörtert.

Insgesamt weisen die beschriebenen Untersuchungen darauf hin, dass die Amygdala eine wesentliche Struktur für die Verarbeitung emotionaler Inhalte ist und im besonderen an der Enkodierung und Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte beteiligt ist.

3.1.3. Beteiligte neokortikale Systeme

Im allgemeinen wird angenommen, dass deklarative Gedächtnisinhalte nicht ausschließlich im Temporallappen oder im Hippocampus „gespeichert“ werden. Man nimmt vielmehr an, dass dies in der Interaktion zwischen Arealen des temporalen Cortex (einschließlich Hippocampus) und weiten Teilen des Neocortex geschieht. Die Wichtigkeit kortikaler Areale für die Langzeitspeicherung von Gedächtnisinhalten wird durch zahlreiche Studien mit Patienten mit Hirnläsionen unterstrichen. Bei diesen Studien zeigten sich eine zum Teil erstaunliche Spezifität einzelner kortikaler Areale, welche in der Selektivität der Gedächtniseinbußen (z.B. ausschließlich für belebte Gegenstände) zum Ausdruck kommt (Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio,

1996). Bildgebende Verfahren konnten diese Spezifität bestätigen, wobei gleichzeitig deutlich wurde, dass sich die inhaltspezifischen Gebiete über weite Teile des Cortex erstrecken, z.T. über verschiedene Hirnloben (vgl. Martin, Wiggs, Ungerleider, & Haxby, 1996). Neben der wichtigen Rolle, die der Neocortex offenbar bei der Speicherung deklarativer Inhalte besitzt, kommt vor allem dem linken frontalen Cortex eine gewisse Rolle bei der Enkodierung verbaler Inhalte zu (vgl. Baker, Sanders, Maccotta, & Buckner, 2001).

Schließlich scheint für eine bestimmte Form der Abrufung deklarativer Gedächtnisinhalte der frontale bzw. präfrontale Cortex wichtig zu sein. Explizite Gedächtnisaufgaben stellen in unterschiedlichem Ausmaß strategische Anforderungen an die Abrufung der Gedächtnisinhalte. Aufgaben der freien Erinnerung erfordern ein hohes Ausmaß an strategischem Vorgehen bei der Abrufung, da bei der Abrufung zumindest ermittelt werden muss, wann und in welchem Kontext das abzurufende Material erworben wurde. Reine Wiedererkennungsaufgaben hingegen (vor allem, wenn sie relativ kurz nach dem Lernen erfolgen) stellen relativ geringe strategische Anforderungen, da sie eine reine Ja-Nein-Entscheidung aufgrund der Stimuluseigenschaften erfordern. Patienten mit frontalen Läsionen zeigen oft relativ schlechte Leistungen in strategischen Gedächtnisaufgaben, bei gleichzeitig normalen übrigen deklarativen Gedächtnisleistungen (Janowsky, Shimamura, Kritchevsky, & Squire, 1989). Vermutungen gehen dahin, dass der frontale bzw. präfrontale Cortex vor allem mit Funktionen des Arbeitsgedächtnisses („working memory“) assoziiert ist, und dass das Arbeitsgedächtnis eine essentielle Funktion für den strategischen Abruf aus dem deklarativen Langzeitgedächtnis ist (vgl. Baddeley, 1995). Das Arbeitsgedächtnis ist nach dieser populären Ansicht der kognitive Mechanismus, der es uns erlaubt eine begrenzte Menge an Information zur Verarbeitung aktiv zu halten. Läsionen des präfrontalen Cortex führen beim Primaten und beim Menschen zu Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990). Damit übereinstimmend konnte mit bildgebenden Verfahren das Arbeitsgedächtnis mit neuronaler Aktivität im frontalen Cortex in Verbindung gebracht werden (Cohen et al., 1997; Owen, 1997). Im Zusammenhang mit diesen Funktionen wird vor allem die Rolle des präfrontalen dopaminergen Systems diskutiert, wobei bislang unklar ist, ob ein kausaler Zusammenhang besteht oder ob es sich um einen rein korrelativen Zusammenhang handelt (Robbins, 2000).

3.2. Non-deklaratives Gedächtnis

Wie schon erwähnt wird dem deklarativen bzw. expliziten Gedächtnis eine weitere Gedächtnisform gegenüber gestellt: das implizite Gedächtnis. Zu diesem zählen neben dem Gedächtnis für komplexe Fertigkeiten („Prozedurales Gedächtnis“) und einfachen Formen der Konditionierung auch verschiedene Arten des Primings.

Die meisten Amnestiker sind in der Lage, verschiedene Fertigkeiten (mit Einschränkungen auch rein kognitive Fertigkeiten) zu erlernen, was auf ein intaktes Gedächtnis für motorische und perzeptuelle Abläufe (prozedurales Gedächtnis) hindeutet (Cohen, Eichenbaum, Deacedo, & Corkin, 1985; Nissen, Willingham, & Hartman, 1989). Dies bedeutet auch, dass es unwahrscheinlich ist, dass Areale des Temporallappens eine wesentliche Rolle für das prozedurale Gedächtnis spielen. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass die Basalganglien eine entscheidende Rolle für das Erlernen von perzeptuellen und motorischen Fertigkeiten spielen (Poldrack & Gabrieli, 1997), während für das Erlernen von rein kognitiven Fertigkeiten neben den Basalganglien auch Teile des Frontalhirns von Bedeutung sind (vgl. Knowlton, Mangels, & Squire, 1996).

Während bei Tests des deklarativen Gedächtnisses das behaltene Material explizit erinnert wird, und die Leistung zum Beispiel in der Anzahl der spontan erinnerten Wörter besteht, wird das „gelernte“ Material beim Priming implizit abgerufen und bewirkt lediglich eine messbare Änderung im Verhalten. Bei einem Wortstammergänzungstest steigt zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, dass eine Wortstamm zu einem Wort ergänzt wird, welches in einem anderen Kontext zuvor benutzt wurde.

Interessanterweise zeigen amnestische Patienten oft völlig intaktes perzeptuelles und konzeptuelles Priming, während andere kognitive Fähigkeiten, darunter das deklarative Gedächtnis stark beeinträchtigt sind (Graf & Schacter, 1985; Schacter & Graf, 1986). Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass bestimmte Formen des assoziativen Primings auch bei Amnestikern beeinträchtigt sein können (Schacter & Graf, 1986). Inzwischen liegen eine Reihe von Studien verschiedener Paradigmen vor, die zeigen, dass perzeptuelles Priming durch modalitätsspezifische Areale des Neocortex vermittelt ist, während konzeptuelles Priming in modalitäts-unabhängigen Spracharealen repräsentiert ist. Zum Beispiel konnte bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) nachgewiesen werden, dass Assoziationsareale des

Neocortex wesentlich stärker neuropathologisch betroffen sind als Teile des somatosensorischen Cortex – dies könnte das Muster von intaktem perzeptuellem und stark eingeschränktem konzeptuellen Priming erklären (Fleischman et al., 1997; Keane, Gabrieli, Mapstone, Johnson, & Corkin, 1995). Weitere Evidenz für die Annahme der Modalitätsspezifität stammt von Patienten mit rechts-okzipitalen Läsionen: Diese zeigen sehr schlechte Leistungen in visuell-perzeptuellen Priming-Paradigmen bei gleichzeitig intaktem konzeptuellem Priming und intakten expliziten Leistungen (Keane et al., 1995).

3.3. Zusammenfassung

Während deklarative Gedächtnisleistungen intakte Strukturen des medialen Temporallappens voraussetzen, sind diese für ein normal funktionierendes non-deklaratives Gedächtnis, darunter klassische Konditionierung, prozedurales Gedächtnis und Priming nicht zwingend notwendig (Eichenbaum et al., 1992; Squire, 1992; Zola Morgan & Squire, 1993; Zola Morgan et al., 1986; Zola Morgan et al., 1992). Bei deklarativen Gedächtnisleistungen spielen vor allem der Hippocampus und angrenzende Gehirnstrukturen eine wesentliche Rolle, für das Priming scheinen je nach dem ob es sich um perzeptuelles oder konzeptuelles Priming handelt, somatosensorische Areale des Neocortex bzw. Assoziations- oder Sprachareale des Neocortex von entscheidender Bedeutung zu sein.

Bei expliziten Gedächtnisaufgaben die einen hohen strategischen Anteil besitzen und damit das Arbeitsgedächtnis in hohem Maße beanspruchen kommt dem frontalen und präfrontalen Cortex eine größere Rolle zu, zum Beispiel bei Aufgaben der freien Erinnerung, bei welchen eine umfassende Suche im Gedächtnis nötig ist. Eine Übersicht von in Humanstudien gebräuchlichen Gedächtnistests, den zugrunde liegenden Gedächtnisfunktionen und dem vermuteten neuronalen Korrelat findet sich in Tabelle 3.1.

Eine weitere Struktur, die Amygdala, vermittelt offenbar die Verarbeitung emotionaler Stimuli, sowohl was das deklarative (Cahill, Babinsky, Markowitsch, & McGaugh, 1995; McGaugh et al., 1996) als auch das non-deklarative Gedächtnis (z.B. Angstkonditionierung) betrifft (vgl. Scott et al., 1997). Vermutungen gehen dahin, dass die Amygdala die emotionale Färbung des Gedächtnismaterials vermittelt und die Gedächtnisbildung in Abhängigkeit von der Valenz moduliert (LeDoux, 2000).

Die Unterscheidung zwischen verschiedenen Gedächtnisfunktionen, insbesondere zwischen deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis hat auch für Gedächtniseffekte von Steroidhormonen eine entscheidende Bedeutung: GC haben wie schon angedeutet und im folgenden Kapitel näher ausgeführt auch im Gehirn spezifische Zielareale, die eine vergleichsweise hohe Konzentration an GC-Rezeptoren besitzen. Es ist anzunehmen, dass Regionen mit besonders hoher Dichte an GC-Rezeptoren empfänglicher sind für die Effekte von GC. Da im Hippocampus und angrenzenden Arealen des Temporallappens vergleichsweise hohe Konzentrationen an GC (zumindest beim Nager) vorhanden sind, ist davon auszugehen, dass die durch den Hippocampus vermittelten Gedächtnisprozesse, namentlich Funktionen des deklarativen Gedächtnisses stärker durch GC beeinflusst werden als andere Funktionen vor allem des non-deklarativen Gedächtnisses. Insofern ist die Unterscheidung zwischen deklarativem („hippocampal-vermitteltem“) und non-deklarativem Gedächtnis von besonderer Bedeutung für die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente.

Tabelle 3.1: Klassifikation impliziter und expliziter Gedächtnistests (Moscovitch, 1994)

Testart		Implizit			Explizit		
Item-spezifisch		Prozedural			Explizit		
Perzeptuell		Sensu-motorisch			Assoziativ		
Beschreibung	Perzeptuell	Konzeptuell	Sensu-motorisch	Regelbasiert	Assoziativ	Strategisch	
	Identifikation oder Klassifikation von einzelnen Stimuli aufgrund von sensorischen Hinweisreizen	Produktion oder Klassifikation von Antworten aufgrund konzeptueller oder semantischer Hinweisreize	Erwerb oder Verbesserung motorischer oder sensorischer Fähigkeiten	Problemlösung anhand vorgegebener Regeln	Bewusste Erinnerung an Ereignisse, wobei der Hinweisreiz hinreichend ist für die Abrufung	Bewusste Erinnerung an Ereignisse, wobei über den Hinweisreiz hinausgehende strategische Faktoren von entscheidender Bedeutung sind	
Typische Tests	Wortstammergänzung Perzeptuelle Identifikation	Generierung von Elementen einer vorgegebenen Kategorie	pursuit rotor, Spiegelzeichnen	Turm von Hanoi	Paar-Assoziativ-Lernen Cued recall	Konditionelles Assoziativ-Lernen Free recall	
Mögliches neuronales Korrelat	Perzeptuelle Areale des posterioren Neocortex	Areale im lateral-temporalen, parietalen und frontalen Neocortex; Assoziationsareale bzw. Sprachareale	Basalganglien, Cerebellum	Dorsolaterale und medialis laterale Areale des frontalen Neocortex	Hippocampaler Komplex, medialer Temporalappen	Dorsolaterale und ventromediale Areale des Frontallappens, präfrontaler Cortex	

4. Akute Effekte von Stress und Stresshormonen auf das Gedächtnis

Während und kurz nach physischen oder psychischen Belastungen kommt es zur Aktivierung verschiedener physiologischer Systeme (siehe Kapitel 2). Dabei werden vermehrt GC und Katecholamine aus der Nebenniere sezerniert. Von beiden Hormonklassen weiß man heute, dass sie neben ihren Wirkungen in der Peripherie auch neuronale Prozesse im ZNS modulieren und damit kognitive Prozesse beim Menschen und beim Nager beeinflussen.

4.1. Mechanismen der Wirkung von Glukokortikoiden und Katecholaminen auf das zentrale Nervensystem

Wie alle Hormone wirken GC durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren. Spezifische Steroidrezeptoren finden sich in großer Konzentration nicht nur in den Zielorganen der Peripherie, sondern auch im zentralen Nervensystem, vornehmlich in Hypothalamus, Hippocampus und Amygdala (Jacobson & Sapolsky, 1991; Reul & de Kloet, 1985). GC passieren die Blut-Hirn-Schranke und entfalten ihre Wirkung im ZNS offenbar über intrazelluläre Rezeptoren, deren Aktivierung relativ langsame genomische Prozesse der Zielzelle beeinflusst. Bei Bindung von GC an diese spezifischen Rezeptoren werden deren Eigenschaften dahingehend verändert, dass die Transkription nuklearer DNA stattfindet, die zur Translation von mRNA zu spezifischen Proteinen führt. Wahrscheinlich ist die Modulation der Proteinsynthese in der Zielzelle der zugrunde liegende Mechanismus für die zu beobachtenden Wirkungen von Steroiden. Es gibt jedoch eine Reihe von Studien, die das Vorhandensein schneller Effekte durch Steroide nahe legen (Joels, 1997). Diese schnellen Effekte können nicht auf dem genomischen Wirkprinzip beruhen. Vermutungen gehen dahin, dass membranständige Steroidrezeptoren existieren, die bei Aktivierung die Membraneigenschaften verändern oder die Freisetzung von Transmittern stimulieren (Schumacher, 1990). Akute Effekte von GC, die innerhalb weniger Minuten stattfinden, können nur über solche schnellen Mechanismen erklärt werden, da genomische Prozesse wesentlich mehr Zeit in Anspruch nehmen.

Bekannt sind heute zwei Typen von Steroidrezeptoren, die sich in Distribution und Bindungsverhalten deutlich unterscheiden (Reul & de Kloet, 1985; Reul, Van den Bosch, & de Kloet, 1987). Typ-I-Rezeptoren (aufgrund ihres Bindungsverhaltens auch als Mineralcorticoidrezeptoren (MC-Rezeptoren) bezeichnet) finden sich in hoher Konzentration im Hippocampus (v.a. CA1, CA3 und Gyrus dentatus; DG) und im Septum, in geringerer Dichte auch im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus. Sie binden sowohl endogene GC als auch MC, jedoch keine synthetischen GC (Dexamethason) und haben eine hohe Affinität für Aldosteron und Cortisol bzw. Corticosteron. Typ-II-Rezeptoren (Glukokortikoidrezeptoren; GC-Rezeptoren) finden sich ebenfalls in hoher Konzentration im Hippocampus (hauptsächlich im DG), im Septum und im PVN des Hypothalamus. Sie binden ebenfalls endogene GC, jedoch keine MC. Darüber hinaus besitzen sie eine hohe Affinität für synthetische GC (z.B. Dexamethason) und eine geringe Affinität für Cortisol bzw. Corticosteron (Reul & de Kloet, 1985; Reul et al., 1987).

Beide Rezeptortypen spielen wahrscheinlich eine wesentliche Rolle in der Regulation sowohl der basalen wie auch der evozierten Sekretion endogener GC. MC-Rezeptoren sind aufgrund ihrer hohen Affinität für Cortisol unter basalen Bedingungen nahezu vollständig besetzt. GC-Rezeptoren dagegen sind aufgrund der geringen Affinität für Cortisol unter basalen Bedingungen nur zu etwa 10% besetzt, unter akuter Belastung sind es bis zu 75%. Vermutungen gehen dahin, dass MC-Rezeptoren an der Regulation der zirkadianen Rhythmik und an der Aufrechterhaltung eines basalen Tonus beteiligt sind, GC-Rezeptoren dagegen die Begrenzung der Cortisolreaktion unter akuter Belastung bewerkstelligen (Reul et al., 1987). Das negative Feedback wird wahrscheinlich vom Hippocampus über Fornix und ST auf den PVN des Hypothalamus bewirkt (Herman & Cullinan, 1997). Man vermutet, dass die Ausschüttung von CRH, Oxytocin und Vasopressin durch Somatostatin gehemmt wird. Eine Reihe von Läsionsstudien im Tiermodell konnte die regulatorische Rolle des Hippocampus bestätigen (Jacobson & Sapolsky, 1991 - siehe auch Abschnitt 2.1.1). Es zeigte sich, dass Läsionen des Hippocampus, der Fornix und der ST zu erhöhten basalen Konzentration an GC, erhöhten Werten an CRH-mRNA im PVN des Hypothalamus und einer Hyperreaktivität der HPA-Achse führen (Young & Vazquez, 1996). Das Bindungsverhalten von GC-Rezeptoren unterliegt ebenfalls der Regulation durch die Konzentration zirkulierender GC. Untersuchungen an adrenaletomierten (ADX) Ratten konnten zeigen, dass bei sehr niedrigen Konzentrationen von GC sowohl Konzentration als auch Affinität von GC-Rezeptoren steigen („up-regulation“), wohingegen bei sehr hohen Konzentrationen an GC das genaue Gegenteil eintritt („down-regulation“) (Reul & de Kloet, 1985).

Periphere Katecholamine sind im Gegensatz zu GC nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren – ihre Effekte müssen darum indirekt vermittelt sein. Vieles deutet darauf hin, dass die Effekte peripherer Katecholamine über den Nervus vagus und den NTS des Hirnstamms vermittelt sind (Introini-Collison, Saghafi, Novack, & McGaugh, 1992; Williams & McGaugh, 1993). Der NTS seinerseits besitzt Projektionen zur Amygdala und anderen Strukturen des limbischen Systems, was zu der Annahme führt, dass die Wirkungen peripherer Katecholamine auf das ZNS auf diesem Wege vermittelt werden.

Mit dieser Annahme übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass Elektroschocks wie sie im inhibitorischen Vermeidungstraining bei Ratten üblich sind, die Ausschüttung von Noradrenalin in der Amygdala evozieren und dies abhängig von der Intensität der Stimulation (Galvez, Mesches, & McGaugh, 1996; Quirarte, Galvez, Roozendaal, & McGaugh, 1998). Ein ähnlicher Effekt konnte auch für die systemische Injektion von Adrenalin gezeigt werden (Williams, Men, Clayton, & Gold, 1998). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Blockade des NTS den Effekt von systemischem Adrenalin auf die Ausschüttung von Noradrenalin in der Amygdala vermindert (Williams et al., 1998). In Übereinstimmung damit konnte auch gezeigt werden, dass die Stimulation des NTS zur Ausschüttung von Noradrenalin in der Amygdala führt (Clayton & Williams, 2000a; Williams, Men, & Clayton, 2000). Insofern scheint es sehr wahrscheinlich, dass Veränderungen der peripheren adrenergen Aktivität die Noradrenalinausschüttung in der Amygdala modulieren, und damit über diesen Weg die Effekte auf kognitive Funktionen bewerkstelligt werden.

4.2. Modulation kognitiver Funktionen durch Glukokortikoide und Stress im Tiermodell

GC modulieren nicht nur den Metabolismus und die Aktivität der HPA-Achse, inzwischen liegen eine Vielzahl von Studien vor, die zeigen, dass GC mit einer ganzen Reihe weiterer Funktionen im ZNS interagieren. Am eingehendsten untersucht sind Wirkungen auf kognitive Funktionen (v.a. Gedächtnis) und zugrunde liegende neurochemische Vorgänge (Langzeitpotenzierung, LTP). GC und andere adrenale Steroide modulieren die Gedächtnisleistungen von Nagern in verschiedenen Lernparadigmen.

Eine Vielzahl von Untersuchungen konnte zeigen, dass exogen applizierte GC die Gedächtnisleistungen vermindern. Vor dem Training der Tiere verabreichte GC vermindern die Leistungen im assoziativen Lernen (Bohus, Grubits, Kovacs, & Lissak, 1970; Bohus & Lissak, 1968; Greidanus, 1970; Roozendaal & McGaugh, 1996a) und im räumlichen Lernen (Conrad, Galea, Kuroda, & McEwen, 1996a; Dachir, Kadar, Robinzon, & Levy, 1993; de Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998). Übereinstimmende Ergebnisse konnten auch für chronischen Stress von einer Woche Dauer nachgewiesen werden: Hier verminderten sich die Leistungen im Y-Labyrinth; diese Verminderung der Leistung stand im Zusammenhang mit einer Atrophie von Dendriten der Pyramidal-Zellen im CA3-Feld des Hippocampus (Conrad et al., 1996a). Während die Mehrzahl der berichteten Studien ausschließlich die Effekte von GC auf Akquisition und/oder Konsolidierung der Gedächtnisinhalte untersuchte, konnten in einem Experiment deutliche, negative Effekte von akutem Stress auf die Phase der Abrufung in einem räumlichen Lernparadigma nachgewiesen werden. Dieser Effekt verschwand bei gleichzeitiger Gabe von Metyrapon („pharmakologische Adrenalektomie“), was darauf hindeutet, dass dieser Effekt hauptsächlich durch GC vermittelt ist (de Quervain et al., 1998).

Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend, konnten negative Effekte auf die LTP im Hippocampus aufgezeigt werden. Die Langzeitpotenzierung (LTP) bezeichnet ein Phänomen, bei welchem die Erregbarkeit von hippocampalen Neuronen dauerhaft durch hochfrequente elektrische Stimulation von hippocampalen Afferenzen erhöht wird. Die LTP könnte einer dem Langzeitgedächtnis zugrunde liegender physiologischer Mechanismus auf zellulärer Ebene sein, da er zwei wesentliche Voraussetzungen erfüllt: die Induktion der LTP geschieht unter bestimmten Umständen sehr schnell und ist dennoch zeitlich überdauernd (Kandel, 1991).

Eine Reihe von Untersuchungen konnte beispielsweise zeigen, dass die hippocampale LTP durch Injektion von Corticosteron deutlich gehemmt werden kann (Dubrovsky, Filipini, Gijsbers, & Birmingham, 1990; Dubrovsky, Gijsbers, Filipini, & Birmingham, 1993; Dubrovsky, Liquornik, Noble, & Gijsbers, 1987; Filipini, Gijsbers, Birmingham, & Dubrovsky, 1991; Kaminska, Harris, Gijsbers, & Dubrovsky, 2000; Pavlides & McEwen, 1999; Pavlides, Ogawa, Kimura, & McEwen, 1996; Pavlides, Watanabe, & McEwen, 1993). Einige Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen spezifischer GC-Agonisten auf die in-vitro Elektrophysiologie einzelner Zellen v.a. in der CA1-Region des Hippocampus, und konnten ebenfalls negative Effekte exogen applizierter GC nachweisen (Joels & de Kloet, 1989, 1990, 1994;

Reiheld, Teyler, & Vardaris, 1984; Rey, Carlier, & Soumireu-Mourat, 1989; Rey, Carlier, Talmi, & Soumireu-Mourat, 1994). Auch für akuten Stress konnten negative Effekte auf die in-vitro LTP im Hippocampus nachgewiesen werden (Foy, Foy, Levine, & Thompson, 1990; Foy, Stanton, Levine, & Thompson, 1985; Shors, Levine, & Thompson, 1990; Shors, Seib, Levine, & Thompson, 1989). Foy und Mitarbeiter (Foy et al., 1985) berichteten als erste über entsprechende Ergebnisse: Hippocampusschnitte von Ratten, die 30 Minuten gestresst wurden zeigten eine verminderte LTP. Darüber hinaus bestand zwischen dem Ausmaß der LTP und der stressinduzierten Konzentration an Corticosteron eine negative Korrelation von $r=-.65$ (Foy, Stanton, Levine, & Thompson, 1987). Diese Ergebnisse konnten auch mit Hilfe von in-vivo Ableitungen repliziert werden: Ratten, die gestresst waren, indem sie einer neuen Umgebung ausgesetzt wurden, zeigten eine vollständige Blockade der LTP. Nach Gewöhnung an die neue Umgebung konnte bei denselben Tieren die LTP in der CA1-Region des Hippocampus wieder nachgewiesen werden (Diamond, Bennett, Stevens, Wilson, & Rose, 1990).

Im Gegensatz zu den berichteten negativen Effekten exogener GC, finden sich eine ganze Reihe von Studien, die positive Effekte exogener GC nachweisen konnten. Senkt man die endogene Corticosteronausschüttung bei Ratten auf ein minimales Niveau durch Adrenalektomie (ADX) oder durch pharmakologische Unterdrückung der Corticosteronsynthese, dann treten deutliche Verhaltensänderungen auf, darunter ein vermindertes Explorationsverhalten (Conrad, Lupien, Thanasoulis, & McEwen, 1997; Islam, Henriksson, Mohammed, Winblad, & Adem, 1995), Leistungseinbußen in Lernen und Gedächtnis (Borrell, De Kloet, Versteeg, & Bohus, 1983; Conrad & Roy, 1995; McCormick, McNamara, Mukhopadhyay, & Kelsey, 1997; Vaher, Luine, Gould, & McEwen, 1994) und eine verminderte Erregbarkeit von Neuronen im Hippocampus (Joels & de Kloet, 1989, 1990; Kerr, Campbell, Hao, & Landfield, 1989). Die Anhebung der GC-Konzentration auf ein physiologisches Niveau oder die Stimulation der GC-Rezeptoren durch spezifische Agonisten führte zur Wiederherstellung der Gedächtnis- und Lernleistungen in einigen Experimenten (Jeffreys, Copolov, Irby, & Funder, 1985; McCormick et al., 1997; Micco, McEwen, & Shein, 1979; Mitchell & Meaney, 1991; Veldhuis, De Kloet, Van Zoest, & Bohus, 1982). Ähnliche Effekte konnten auch nach Gabe eines GC-Antagonisten (RU 38486) vor dem erzwungenen Schwimmen („forced swimming“) beobachtet werden: Die Immobilitätsreaktion bei einem 24 Stunden später durchgeführten Test war durch die Gabe des GC-Blockers deutlich vermindert – und dies abhängig von der Dosis (de Kloet, de Kock, Schild, & Veldhuis, 1988). Corticosteron, in geringen Dosierungen im Trinkwasser verabreicht, stellt die durch Adrenalektomie hervor-

gerufenen Einbußen im räumlichen Gedächtnis wieder her (McCormick, McNamara, Kelsey, & Kleckner, 1995). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass nur Aldosteron (MR-Agonist) einen positiven Effekt auf die Leistungen des räumlichen Gedächtnisses hat, unabhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung, nicht jedoch ein GR-spezifischer Agonist (Conrad et al., 1997). In zwei Studien hatte die Gabe eines GR-Antagonisten gedächtnisvermindernde Effekte bei Ratten (Veldhuis, De Korte, & De Kloet, 1985) bzw. Hühnern (Sandi & Rose, 1994). Die Verabreichung eines MR-Antagonisten hatte hingegen keinen Einfluss auf die Lernleistungen, veränderte jedoch die Reaktionen auf unspezifische Aspekte des Trainings (Sandi & Rose, 1994). Die Dauer der Stressexposition scheint auch einen moderierenden Einfluss zu haben: Chronischer Stress von 14 Tagen führte zu geringen aber signifikanten Leistungssteigerungen im räumliches Gedächtnis (Luine, Martinez, Villegas, Magarinos, & McEwen, 1996), chronischer Stress der gleichen Art von 21 Tagen Dauer verminderte jedoch vergleichbare Leistungen (Luine, Villegas, Martinez, & McEwen, 1994).

Zusammenfassend betrachtet konnten sowohl positive als auch negative Effekte von GC und Stress auf kognitive Leistungen im Tiermodell nachgewiesen werden. Damit übereinstimmend zeigte sich in einer Studie von Kovacs kein linearer, sondern ein umgekehrt u-förmiger Zusammenhang zwischen der Dosis verabreichten Corticosterons und den Lernleistungen im Vermeidungstraining (Kovacs, Teledgdy, & Lissak, 1976). Bezüglich der LTP konnten zwei Untersuchungen zunächst negative Zusammenhänge zwischen der Konzentration zirkulierender GC und der Stärke der LTP im Hippocampus berichten (Bennett, Diamond, Fleshner, & Rose, 1991; Foy et al., 1987). Wenig später gelang es Diamond und Kollegen erstmals einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang für die LTP aufzuzeigen (Diamond, Bennett, Fleshner, & Rose, 1992) – während bei niedrigen Konzentrationen an GC eine positive Korrelation mit der hippocampalen LTP nachgewiesen werden konnte, ergab sich bei hohen Konzentrationen ein negativer Zusammenhang.

Die Arbeitsgruppe um Pavlides ging in einer Reihe von Untersuchungen der Frage nach, ob der biphasische Zusammenhang möglicherweise durch die beiden bekannten Rezeptortypen vermittelt sein könnte. Tatsächlich konnten sie zeigen, dass die Aktivierung von MC-Rezeptoren mittels spezifischer Agonisten zu einer Erhöhung der LTP führt, während die Stimulation von GC-Rezeptoren den gegenteiligen Effekt zu haben scheint (Pavlides, Kimura, Magarinos, & McEwen, 1994, 1995; Pavlides & McEwen, 1999; Pavlides et al., 1996; Pavlides, Watanabe, Magarinos, & McEwen, 1995). Diese spezifischen Effekte zusammen mit den bekannten Unterschieden im Bindungs-

verhalten der Rezeptortypen sind eine mögliche Erklärung für den umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen der GC-Konzentration und dem Ausmaß der LTP und den Gedächtnisleistungen.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, dann ergibt sich folgendes Bild: GC modulieren räumliche und assoziative Lernleistungen und interagieren mit der LTP im Hippocampus. Dabei konnte in verschiedenen Paradigmen weitgehend übereinstimmend festgestellt werden, dass ein umgekehrt u-förmiger Zusammenhang zwischen der Konzentration an endogenen GC und Gedächtnisleistungen und neuronaler Erregbarkeit (LTP) besteht. Diese Effekte sind wahrscheinlich über die unterschiedliche Affinität der verschiedenen Steroidrezeptoren vermittelt.

Fazit: GC in bestimmten (mittleren) Konzentrationen fördern Gedächtnisleistungen im Tiermodell, sehr niedrige und sehr hohe Konzentrationen vermindern die Leistungen und senken LTP und neuronale Erregbarkeit.

4.3. Kognitive Effekte von Katecholaminen im Tiermodell – Interaktion mit Glukokortikoiden und die Rolle der Amygdala

In einer Reihe von frühen Studien der 50er und 60er Jahre fand man heraus, dass die systemische Injektion von Amphetaminen gedächtnisfördernde Effekte hat, wohingegen die Unterdrückung von Katecholaminen durch spezifische Hydroxylasehemmer in den meisten Untersuchungen gedächtnisvermindernde Effekte hatte (Dews & Morse, 1961 – für eine Übersicht). Während man aus diesen Studien zwar recht eindeutig schließen konnte, dass Katecholamine in irgendeiner Weise eine modulatorische Rolle bei der Gedächtnisbildung spielen, konnte man nicht entscheiden, ob die beobachteten Effekte peripher oder zentralnervös vermittelt sind.

Einige Untersuchungen, die in den 70er Jahren durchgeführt wurden, zeigten jedoch recht deutlich, dass zentralnervöse Mechanismen eine bedeutende Rolle spielen. In einem Experiment von Haycock und Kollegen führte die intraventrikuläre Injektion von Noradrenalin zu erhöhten Erinnerungsleistungen (Haycock, Van Buskirk, & Gold, 1977). Damit übereinstimmend berichten einige Studien dieser Jahre von gedächtnisvermindernden Effekten der intraventrikulären Infusion von Diäthylthiokarbamat (DDC), einer

Substanz, welche zu verminderten Katecholaminkonzentrationen im Gehirn führt (Spanis, Haycock, Handwerker, Rose, & McGaugh, 1977). Dieser Effekt konnte in einigen Experimenten durch gleichzeitige systemische oder zentralnervöse Applikation von Noradrenalin oder Adrenalin aufgehoben werden (Meligeni, Ledergerber, & McGaugh, 1978). In der Folge wurden eine Vielzahl von Untersuchungen publiziert, die einerseits die Effekte verschiedener Katecholamine spezifizierten und andererseits die beteiligten Gehirnregionen und Rezeptoren ermittelten. Die Ergebnisse dieser Studien sollen im folgenden referiert werden.

Die systemische post-training Injektion von Adrenalin erhöht die Retentionsleistungen in verschiedenen Aufgaben im Tiermodell (Gold & Van Buskirk, 1975; Introini-Collison & McGaugh, 1986; Liang, Bennett, & McGaugh, 1985; Sternberg, Isaacs, Gold, & McGaugh, 1985; Sternberg, Korol, Novack, & McGaugh, 1986) und zwar unabhängig von den Effekten, die Adrenalin auf den Glukosehaushalt hat (Gamaro et al., 1997) – wobei auch widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (Talley, Kahn, Alexander, & Gold, 2000). Dieser Effekt ist sowohl dosisabhängig, als auch abhängig vom Zeitpunkt der Injektion. Die stärksten Effekte erreicht man bei Injektion direkt nach dem Training (Gold & Van Buskirk, 1975) und bei mittleren Dosierungen, die eine endogene Adrenalinkonzentration hervorrufen, wie sie beim inhibitorischem Vermeidungslernen gemessen wird (McCarty & Gold, 1981). Die Injektion von η -adrenergen Agonisten wie Clenbuterol oder Dipivefrin führt ebenfalls zu einer Verbesserung der Retention (Introini-Collison et al., 1992). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die systemische Injektion von zentralnervös wirksamen η -Blockern (Propranolol) die gedächtnisfördernde Wirkung von Adrenalin und η -adrenergen Agonisten vermindert (Sternberg et al., 1985; Sternberg et al., 1986). Ähnliche Effekte konnten auch für ausschließlich peripher wirksame Betablocker (z.B. Sotalol) nachgewiesen werden (Introini-Collison et al., 1992). Es konnte jedoch von Introini-Collison und Kollegen gezeigt werden, dass die gedächtnisfördernde Wirkung von Clenbuterol durch spezifisch zentralnervöse η -Blocker (Propranolol) vermindert wird, nicht jedoch durch rein peripher wirkende η -Blocker (Sotalol) (Introini-Collison & Baratti, 1986). Zusätzlich scheint es, als ob erst die späte Phase der Konsolidierung (1 bis 2 Stunden nach dem Training) sensitiv für die Effekte η -adrenerger Blockade sind: Gedächtnisbeeinträchtigungen durch η -Blocker treten nur innerhalb dieses Zeitfensters auf (Roulet & Sara, 1998; Sara, Roulet, & Przybylski, 1999). Angemerkt sei auch, dass die Angstkonditionierung offenbar nicht sensitiv für die post-training Injektion von adrenergen Agonisten und Antagonisten ist (Lee, Berger, Stiedl, Spiess, & Kim, 2001).

Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Effekte von peripheren Katecholaminen sowohl peripher als auch zentralnervös vermittelt sind bzw. dass zentralnervöse η -adrenerge Rezeptoren eine entscheidende Rolle spielen. Wie schon ausgeführt spielt der NTS des Hirnstamms, welcher direkte Bahnen zu verschiedenen Strukturen des limbischen Systems einschließlich der Amygdala besitzt, eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung der Effekte peripherer Katecholamine auf das Gedächtnis (Clayton & Williams, 2000b; Williams & McGaugh, 1993; Williams et al., 2000; Williams et al., 1998).

Inzwischen kann als sicher gelten, dass die Amygdala eine wichtige Rolle in der Vermittlung der gedächtnisfördernden Effekte von Katecholaminen spielt. Die Infusion von Noradrenalin in die Amygdala nach dem Training erhöht die Lernleistungen im inhibitorischem Vermeidungstraining (Liang, McGaugh, & Yao, 1990). Neuere Studien deuten darauf hin, dass vor allem der Nucleus basolateralis der Amygdala (BLA) sensitiv für die Effekte ist: Die post-training Infusion von Noradrenalin in den BLA steigert die Leistungen im räumlichen Gedächtnis (Hatfield & McGaugh, 1999) und im inhibitorischen Vermeidungstraining (Ferry & McGaugh, 1999). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass diese Effekte eine intakte Stria terminalis (ST; wichtige Projektion zum Hippocampus) voraussetzen. Die post-training Infusion von Noradrenalin in die ST erhöhte die Gedächtnisleistungen in einem inhibitorischen Vermeidungstraining (Liang, Chen, & Chen, 2001). Dagegen blocken Läsionen der ST die gedächtnisfördernden Effekte von intra-amygdalärer (Liang et al., 1990) und systemischer post-training Infusion von Noradrenalin (Liang & McGaugh, 1983) und Clenbuterol (Introini-Collison, Miyazaki, & McGaugh, 1991). Insgesamt zeigen diese Studien, dass die Gedächtniskonsolidierung besonders sensibel für die Effekte systemischer Injektion von Adrenalin ist und dass noradrenerge Mechanismen in der Amygdala eine vermittelnde Rolle spielen. Diese Effekte sind über den BLA der Amygdala vermittelt.

Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Amygdala mit anderen Gehirnstrukturen interagiert und dass GC unter bestimmten Bedingungen ebenfalls die Gedächtniskonsolidierung fördern. So konnten einige Studien zeigen, dass die systemische Infusion von GC nach dem Training ebenfalls die Abrufungsleistungen, welche nicht mehr unter dem Einfluss eines erhöhten Spiegels an GC stand, steigerte (Flood et al., 1978; Kovacs, Telegdy, & Lissak, 1977). Für diese Effekte gibt es offenbar eine sensible Phase von wenigen Stunden nach dem Training (Micheau, Destrade, & Soumireu-Mourat, 1984). Der positive Effekt von GC auf die Gedächtniskonsolidierung

wurde inzwischen mehrfach repliziert und kann als gut bestätigt gelten (Roozendaal, 2000; Roozendaal, de Quervain, Ferry, Setlow, & McGaugh, 2001; Roozendaal & McGaugh, 1996c; Roozendaal & McGaugh, 1997; Roozendaal, Nguyen, Power, & McGaugh, 1999a). Vermutungen gehen dahin, dass die Aktivität im BLA die Wirkungen von Glukokortikoiden auf den Hippocampus moduliert. Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass ein intakter BLA und eine intakte ST notwendige Bedingungen für das Auftreten von gedächtnismodulierenden Effekte durch GC sind (Roozendaal, Carmi, & McGaugh, 1996; Roozendaal & McGaugh, 1996b). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass speziell der BLA im Vergleich zu anderen Kernen der Amygdala sensitiv für die Effekte der GC ist (Roozendaal & McGaugh, 1996b). Der BLA besitzt zwar eine mittlere Konzentration an Steroidrezeptoren, deren Aktivierung wahrscheinlich zu einem Teil der beobachteten Effekte beiträgt. Da der Hippocampus aber bei der Ratte Steroidrezeptoren in hoher Konzentration enthält und sensitiv auf Aktivierung und Hemmung durch spezifische Agonisten und Antagonisten reagiert, ist es schwer zu erklären, warum die Zerstörung der Amygdala zum Verschwinden eben dieser Effekte führt. Roozendaal und Mitarbeiter untersuchten diese Frage, indem sie Ratten mit bilateraler Läsion des BLA nach dem Training GC-Agonisten in den Hippocampus injizierten (Roozendaal & McGaugh, 1997). Auch bei diesem Vorgehen konnten keine gedächtnisfördernden Effekte der GC nachgewiesen werden. Die Amygdala moduliert offenbar die Effekte, die GC im Hippocampus auf die Gedächtniskonsolidierung ausüben. Die Hypothese, dass die Amygdala neuronale und endokrine Einflüsse integriert und eine modulatorische Rolle hat, konnte sich in einer Reihe von Studien gut bewähren (Cahill & McGaugh, 1998 – für eine Übersicht; McGaugh et al., 1996; Roozendaal et al., 2001; Roozendaal, Quirarte, & McGaugh, 2002).

Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass sowohl Katecholamine als auch GC die Gedächtnisleistungen bei der Ratte beeinflussen. Für beide Hormone konnte ein umgekehrt u-förmiger Zusammenhang mit verschiedenen Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Vermittelt wird der biphasische Zusammenhang für die GC wahrscheinlich über Steroidrezeptoren unterschiedlicher Affinität im Hippocampus. Periphere Katecholamine wirken wahrscheinlich über den NTS des Hirnstamms und modulieren die noradrenerge Aktivität in der Amygdala – in der Mehrzahl konnten positive Effekte nachgewiesen werden. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die noradrenerge Aktivität im BLA die Gedächtniseffekte der GC im Hippocampus moduliert. Die noradrenerge Aktivität im BLA scheint eine notwendige Voraus-

setzung für die gedächtnisfördernden Effekte der GC im Hippocampus zu sein.

4.4. Kognitive Effekte von Glukokortikoiden beim Menschen

Die Forschungsparadigmen im Humanbereich unterscheiden sich verständlicherweise deutlich von denen, die im Tiermodell umgesetzt werden. Im Grunde können vier Herangehensweisen unterschieden werden: (1) Kognitive Veränderungen werden im Zusammenhang mit klinischen Störungsbildern untersucht, die mit erhöhten endogenen Cortisolkonzentrationen einhergehen oder (2) im Zusammenhang mit einer medizinisch indizierten GC-Medikation stehen. (3) Experimentelle Studien an gesunden Probanden untersuchen in der Regel die Effekte ein- oder mehrtägiger Applikation synthetischer exogener GC auf ausgewählte kognitive Funktionen, während (4) eine weitere Gruppe von Studien die Effekte endogen evozierter Cortisolsekretion auf kognitive Leistungen untersucht. Dies geschieht in der Regel mit Hilfe eines standardisierten psychosozialen Stressors (z.B. Trier Social Stress Test, TSST). Während die ersten beiden Paradigmen (Klinische Studien) nur quasi-experimentelle Versuchspläne erlauben, und damit streng genommen keine kausalen Aussagen möglich sind, bieten die experimentellen Paradigmen zumindest theoretisch die Möglichkeit zur Überprüfung kausaler Hypothesen.

4.4.1. Klinische Populationen

Eine ganze Reihe von Studien beschäftigte sich mit den Auswirkungen krankheitsbedingter oder medikationsbedingter chronisch erhöhter Cortisolspiegel auf kognitive Funktionen beim Menschen.

Aus neuropsychologischen Untersuchungen an Patienten mit Cushing- Syndrom (CS) ist bekannt, dass ein Großteil der Patienten über Gedächtniseinbußen, Konzentrationsprobleme und Aufmerksamkeitsdefizite klagte (Martignoni et al., 1992; Starkman, 1993; Starkman, Gebarski, Berent, & Schteingart, 1992; Starkman, Giordani, Berent, Schork, & Schteingart, 2001; Starkman et al., 1999; Starkman & Schteingart, 1981; Starkman, Schteingart, & Schork, 1986a; Whelan, Schteingart, Starkman, & Smith,

1980). Die Gruppe um Whelan zeigte in einer Untersuchung, dass 22 von 35 CS-Patienten mit erheblichen neuropsychologischen Defiziten belastet waren. Am meisten betroffen war das visuelle Gedächtnis. (Whelan et al., 1980). Starkman & Schteingart bestätigten diese Ergebnisse: In ihrer Stichprobe von 35 CS-Patienten zeigten 83% Gedächtniseinbußen und 66% Konzentrationsstörungen (Starkman & Schteingart, 1981). Martignoni und Kollegen führten einen Vergleich zwischen 24 CS-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich verschiedener kognitiver Funktionen durch. Die CS-Patienten zeigten signifikant schlechtere Werte in den Gedächtnisaufgaben, hatten jedoch vergleichbare Werte im „Raven Colored Matrices“- Test und anderen kognitiven Aufgaben (Martignoni et al., 1992). Weitere Studien der Forschergruppe um Starkman konnten kognitive Einbußen bei CS-Patienten zusammen mit einer Verminderung des hippocampalen Volumens nachweisen (Starkman et al., 1992; Starkman et al., 1999; Starkman et al., 1986a). In einer Therapiestudie mit CS- Patienten konnten Starkman und Mitarbeiter zeigen, dass eine signifikante Verbesserung von Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnisleistungen mit einer Verringerung des Cortisolmetabolitenspiegels einherging (Starkman, Schteingart, & Schork, 1986b). In einer neueren Studie konnte die Gruppe um Starkman erneut zeigen, dass Patienten mit Cushing-Syndrom kognitive Einbußen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen aufweisen, einschließlich Verminderung des verbalen Gedächtnisses. Darüber hinaus wiesen sie eine negative Korrelation zwischen endogenem Cortisol und verschiedenen Gedächtnisleistungen nach (Starkman et al., 2001).

Hohe Dosierungen an synthetischen GC, die aus therapeutischen Gründen verabreicht werden, beeinträchtigen ebenfalls die Leistungen des Gedächtnisses. So konnte die Arbeitsgruppe um Keenan in zwei Studien zeigen, dass Patienten mit „systemic disease“, die über längere Zeit Prednison in hohen täglichen Dosierung erhielten, deutlich verminderte Leistungen im expliziten, nicht jedoch im impliziten Gedächtnis aufwiesen verglichen mit einer parallelisierten Kontrollgruppe von Patienten (Keenan et al., 1996; Keenan, Jacobson, Soleymani, & Newcomer, 1995). Diese Effekte zeigten sich jedoch in einer Längsschnittstudie auch schon zu Beginn der Behandlung nach wenigen Tagen (Keenan et al., 1996). Patienten, die aus medizinischen Gründen mit sehr hohen Dosierungen an GC behandelt werden, zeigen z.T. Nebenwirkungen, die unter dem Begriff „Steroidpsychose“ in der Literatur zu finden sind. Einige dieser Patienten entwickeln unter der hochdosierten GC-Therapie demenz-ähnliche Symptome wie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und verminderte Denkgeschwindigkeit (Ling, Perry, & Tsuang, 1981; Varney, Alexander, & MacIndoe, 1984; Wolkowitz, Reus, Canick, Le-

vin, & Lupien, 1997). In einigen weiteren korrelativen Studien an depressiven Patienten konnte der negative Zusammenhang zwischen endogenem Cortisolspiegel unter basalen Bedingungen und den allgemeinen kognitiven Leistungen bestätigt werden (Rubinow, Post, Savard, & Gold, 1984; Van Londen et al., 1998; Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, & Gerdt, 1981; Wolko-witz et al., 1990).

Schließlich liegen einige Untersuchungen vor, die vermuten lassen, dass GC eine Rolle bei altersbedingten Gedächtnisproblemen spielen (Nichols, Zieba, & Bye, 2001 – für eine Übersicht zu den neurodegenerativen Effekten von GC im alternden Gehirn). Während mehrere Studien mit Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) auf einen deutlichen, negativen Zusammenhang zwischen Gedächtniseinbußen und der basalen Cortisolsekretion hinweisen (Davis et al., 1986; de Leon et al., 1988; Maeda, Tanimoto, Terada, Shintani, & Kakigi, 1991; Martignoni et al., 1990; Oxenkrug, Gurevich, Siegel, Dumlaio, & Gershon, 1989) sind die Befunde für Probanden aus der Population gesunder, alternder Menschen weniger konsistent, weisen jedoch ebenfalls auf einen negativen Zusammenhang hin – sowohl in Querschnitt-, als auch in Längsschnittstudien (Greendale, Kritz-Silverstein, Seeman, & Barrett-Connor, 2000; Hibberd, Yau, & Seckl, 2000; Kalmijn et al., 1998; Lupien et al., 1994; Lupien et al., 1998; Seeman, McEwen, Singer, Albert, & Rowe, 1997). Im Rahmen der „McArthur studies of successful ageing“ wiesen Seeman und Kollegen einen negativen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der basalen Cortisolkonzentrationen im 24-h-Urin über einen mehrjährigen Zeitraum und den Gedächtnisleistungen bei älteren Probanden nach (Seeman et al., 1997). Dieser Zusammenhang war jedoch nur für Frauen signifikant (Frauen $r = -.20$; Männer $r = -.10$). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Kalmijn und Mitarbeitern (Kalmijn et al., 1998).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Mehrzahl der Studien an klinischen Stichproben zumindest einen korrelativen, negativen Zusammenhang zwischen basalen oder medikationsbedingten GC-Konzentrationen und verschiedenen Aspekten kognitiver Leistungen nachweisen konnten – und dies in verschiedenen Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Störungsbildern. Insgesamt kann aber aus den referierten Studien nur indirekt der Schluss gezogen werden, dass chronisch erhöhte GC-Konzentrationen zu kognitiven Einbußen einschließlich Störungen des Gedächtnisses führen, da die Effekte der GC mit allgemeinen Krankheitsfaktoren konfundiert sind. Zur Klärung sind experimentelle Studien mit einer randomisierten Zuweisung der Probanden zu den Versuchsbedingungen notwendig.

4.4.2. Experimentelle Studien

Inzwischen liegen auch im Humanbereich eine Vielzahl von Studien vor, welche die Vermutung unterstützen, dass erhöhte GC-Werte infolge einmaliger oder mehrmaliger Applikation von synthetischen GC einen negativen Einfluss auf das Gedächtnis haben (Beckwith, Petros, Scaglione, & Nelson, 1986; de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock, 2000; Kirschbaum, Wolf, May, Wippich, & Hellhammer, 1996b; Lupien, Gillin, & Hauger, 1999; Newcomer, Craft, Hershey, Askins, & Bardgett, 1994; Newcomer et al., 1999; Schmidt, Fox, Goldberg, Smith, & Schulkin, 1999; Wolf & Kirschbaum, in press; Wolkowitz et al., 1990). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die keine solchen Effekte nachweisen konnten (Fehm-Wolfsdorf, Reutter, Zenz, & Born, 1993) bzw. gegenteilige Effekte berichten (Abercrombie, Kalin, Thurow, Rosenkranz, & Davidson, in press; Buchanan & Lovallo, 2001; Lupien et al., 2002).

Es existieren einige Studien, welche die Effekte einer einmaligen Gabe verschiedener synthetischer GC auf das Gedächtnis nachweisen konnten. Beckwith und Mitarbeiter führten eine Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Dosierungen von synthetischem Cortisol auf die unmittelbaren Gedächtnisleistungen durch. Achtzig Studenten wurden in fünf Gruppen aufgeteilt und erhielten verschiedene Dosierungen an Cortisol (0, 5, 10, 20, 40mg). Acht Wortlisten, bestehend aus jeweils zwölf Substantiven wurden per Tonband vorgegeben, und die Probanden wurden unmittelbar nach jeder Liste aufgefordert, möglichst viele Wörter wiederzugeben. Es konnte kein Haupteffekt der Dosierung gefunden werden, der Zusammenhang zwischen Cortisol und Wiedergabeleistung scheint jedoch positiv zu sein. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung der Cortisoldosierung mit dem Übungsgrad: Niedrige Dosierung von Cortisol (5mg) führte im Übungsverlauf zu schlechteren Leistungen im Vergleich zur Placebogruppe, hohe Dosierung (40mg) hingegen zur Verbesserung (Beckwith et al., 1986).

Wolkowitz und Mitarbeiter untersuchten in zwei verschiedenen Applikationsstudien den Effekt von verschiedenen synthetischen GC (Dexamethason, 1mg und Prednison, 80mg/Tag; 5 Tage) auf Gedächtnisleistungen. Sie konnten zeigen, dass nach Applikation der Steroide die Probanden den irrelevanten Stimuli scheinbar mehr Aufmerksamkeit zuwenden, was zu einer Erhöhung der Fehlerrate beim Wiedererkennen (Rekognition) führte (Wolkowitz et al., 1990; Wolkowitz et al., 1993).

In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Kirschbaum wurde männlichen Probanden (N=40) 20mg Hydrocortison bzw. ein Placebo oral appliziert. In einem nachfolgenden Gedächtnistest zeigten die Probanden der Experimentalgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse bei Aufgaben des deklarativen Gedächtnisses und bei Aufgaben der räumlichen Vorstellung, nicht jedoch bei Aufgaben des impliziten Gedächtnisses (Kirschbaum et al., 1996b – Studie 2). Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Autorengruppe um Fehm-Wolfsdorf in einer Applikationsstudie (50mg Cortisol, oral) keinen Effekt des pharmakologisch erhöhten Cortisolspiegels auf die Gedächtnisleistungen nachweisen konnte (Fehm-Wolfsdorf et al., 1993).

In einer Reihe weiterer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch die mehrmalige Gabe von GC und damit quasi-chronische Erhöhung des GC-Spiegels oder dauerhafte Aktivierung von GC-Rezeptoren zu Einbußen im Gedächtnis führen. Newcomer und Mitarbeiter führten eine Applikationsstudie (Dexamethason) mit gesunden Erwachsenen (N=19) durch. Diese erhielten über einen Zeitraum von vier Tagen Dexamethason (0.5-1-1-1 mg) oder ein Placebo und wurden täglich hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistung untersucht. Es zeigte sich erst am vierten Tag eine signifikante Verschlechterung der Dex-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe, und zwar nur hinsichtlich der Leistung in der freien Erinnerung von Textteilen (verbales deklaratives Gedächtnis). In den Aufmerksamkeitsleistungen (Reihen-Additions-Aufgabe und Vigilanztest) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Newcomer et al., 1994). In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe um Newcomer konnten ebenfalls deutliche Effekte einer viertägigen Gabe von Cortisol auf das deklarative Gedächtnis nachgewiesen werden. Die Effekte zeigten sich jedoch nur bei einer hohen Dosierung (160mg pro Tag) über eine Dauer von vier Tagen und waren nach Absetzen der Applikation reversibel. Damit konnten in dieser Untersuchung Effekte nur nach einer längerfristigen deutlichen Erhöhung des Cortisolspiegels nachgewiesen werden (Newcomer et al., 1999). Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend, konnten Schmidt und Kollegen zeigen, dass eine viertägige Gabe einer hohen Dosis von Prednison (160 mg pro Tag) neben Veränderungen in Stimmung und Alpha-Aktivität im frontalen Cortex auch zu signifikanten Einbußen im deklarativen Gedächtnis führte. Die Akquisition fand in dieser Untersuchung am vierten Tag der Prednisongabe statt, die Abrufung sofort nach dem Lernen (immediate recall) und vier Tage später (delayed recall). Interessanterweise zeigte sich der gedächtnisvermindernde Effekt nur in der verzögerten Abrufung (Schmidt et al., 1999). Schließlich konnte in einer weiteren Studie nachgewiesen werden, dass die langfristige Gabe von Cortisol (40 mg pro Tag) über zehn Tage hinweg zu verminderten Leistungen in räumlich-visuel-

len Gedächtnisaufgaben und beim Paar-Assoziations-Lernen führt. Die kognitiven Leistungen wurden mit einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie erhoben (Young, Sahakian, Robbins, & Cowen, 1999). Eine neuere Studie konnte diese Ergebnisse mit einer Rekognitionsaufgabe jedoch nicht bestätigen: Hier zeigten sich keine Effekte von mehreren Tagen exogener Cortisolapplikation (7 Tage; 40 mg/Tag) auf die Rekognitionsleistungen. Lediglich die Reaktionszeiten verminderten sich signifikant unter dem Einfluss des Cortisols (McAllister-Williams & Rugg, 2002).

In einer weiteren Studie konnte schließlich erstmals gezeigt werden, dass die einzelnen Phasen des Gedächtnisprozesses möglicherweise unterschiedlich sensibel für die Einflüsse von GC sind: Während die Gabe von 25 mg Cortison direkt vor der Abrufung eine deutliche Verminderung der deklarativen Gedächtnisleistungen hatte, gab es keinen solchen Effekt für die Verabreichung vor dem Lernen, oder direkt danach (de Quervain et al., 2000). Daneben gibt es vermutlich auch moderierende Einflüsse des Alters. Während in einer Studie mit jungen und älteren Probanden, zwar keine Alterseffekte für die deklarativen Gedächtnisleistungen gefunden wurden, so zeigten sich doch bedeutsame Unterschiede in Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses: Bei jungen Probanden verminderten sich die Leistungen signifikant durch die Gabe von Cortisol, während bei älteren Probanden kein solcher Effekt zu beobachten war (Wolf & Kirschbaum, in press).

Mit einer Ausnahme zeigen diese Untersuchungen weitgehend übereinstimmend negative Effekte der einmaligen oder mehrmaligen Applikation von GC auf das deklarative Gedächtnis. Lupien und Mitarbeiter hingegen konnten in zwei unabhängigen Studien erstmals im Humanbereich zeigen, dass es auch durchaus gedächtnisfördernde Effekte von GC gibt. In der ersten Untersuchung wurde die endogene Konzentration an Cortisol durch Metyrapon pharmakologisch vermindert und schließlich durch Gabe von Cortisol wieder hergestellt. Verglichen wurden die Leistungen des deklarativen Gedächtnisses infolge der Metyrapongabe und der Cortisolgabe mit den Leistungen in einer Placebobedingung. Unter dem Einfluss von Metyrapon kam es zu einem deutlichen Abfall der Cortisolkonzentration, verbunden mit geringeren Leistungen im deklarativen Gedächtnis bei der verzögerten Abrufung verglichen mit der Placebobedingung. Diese Unterschiede verschwanden nach der intravenösen Gabe von Cortisol (Lupien et al., 2002 - Studie 1). In der zweiten Studie wurde untersucht, wie sich die Gabe von Cortisol am Nachmittag (wenn aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Cortisolspiegel relativ niedrig ist) auf die Gedächtnisleistungen auswirkt. Hier konnten keine Effekte auf die Erinnerungsleistungen in einer Rekognitionsaufgabe gefunden werden.

Die Gabe von Cortisol bewirkte jedoch eine Verminderung der Reaktionszeit bei korrekten wiedererkannten Items (Lupien et al., 2002 – Studie 2). Beide Untersuchungen zusammen deuten darauf hin, dass GC dann positive Effekte auf das Gedächtnis haben, wenn sie ein mittleres endogenes Konzentrations-Niveau (wieder-)herstellen. Dies stimmt mit den bereits ausführlich erörterten Untersuchungen im Tiermodell überein. Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Effekte ist die unterschiedliche Affinität der beiden Typen von Steroidrezeptoren (siehe Abschnitt 2.1). In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel kommt De Kloet nach der Durchsicht einiger Studien zu dem Schluss, dass vieles darauf hindeutet, dass vor allem das Verhältnis der Aktivierung von MC und GC-Rezeptoren die entscheidende Rolle bei der Vermittlung von kognitiven Effekten spielt (de Kloet, Oitzl, & Joels, 1999). Während die vornehmliche Aktivierung von MC-Rezeptoren positive Effekte auf das Gedächtnis zu haben scheint, ist die (zusätzliche) Aktivierung von GC-Rezeptoren mit Gedächtniseinbußen verbunden.

Buchanan und Lovallo konnten zudem in einer Untersuchung zeigen, dass der emotionale Gehalt des Materials ebenfalls einen moderierenden Einfluss hat. In einer Applikationsstudie konnten sie zeigen, dass die einmalige Gabe von Cortisol (20 mg) vor dem Lernen von Bildern unterschiedlicher emotionaler Valenz, die Erinnerungsleistung ausschließlich für Bilder negativer Valenz steigerte, verglichen mit einer Placebobedingung (Buchanan & Lovallo, 2001). Dieser moderierende Effekt der emotionalen Valenz des Lernmaterials konnte in einer neueren Dose-Response-Studie nicht repliziert werden. Die Effekte einer einmaligen Gabe von 20 vs. 40 mg Cortisol auf die Gedächtnisleistungen für neutrale und emotionale Bilder wurden untersucht. Es zeigte sich für beide Konzentrationen ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistungen, der nicht von der Valenz des Gedächtnismaterials abhängig war (Abercrombie et al., in press).

Zusammengefasst konnten in den meisten Studien negative Effekte exogen applizierter GC nachgewiesen werden, wobei diese spezifisch für deklarative Gedächtnisfunktionen zu sein scheinen. Ebenso gibt es Hinweise, dass lediglich die Phase der Abrufung bereits gelernter Gedächtnisinhalte sensitiv für die negativen Effekte von Cortisol ist. Neben negativen Effekten konnten unter bestimmten Bedingungen auch gedächtnisfördernde Effekte nachgewiesen werden: GC haben dann einen positiven Effekt, wenn sie bei relativ geringer endogener Cortisolsekretion verabreicht werden. Zudem scheinen sie das emotionale Gedächtnis zu verbessern. Schließlich gibt es erste Hinweise auf einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen Cortisolkonzentration und Gedächtnisleistungen.

Tabelle 4.1: Humanstudien zu den Auswirkungen von GC auf das Gedächtnis

Studie	Vpn	Design	Betroffene Gedächtnisphase	Cortisolkonzentration	AV (Retentionsintervall)	Effekte
Abercrombie et al., in press	90 m	3 Gruppen 20, 40 mg Cort. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	Prä/Post: 20 mg: 6/50 nmol/l 40 mg: 5/120 nmol/l	- FR Wörter (5 min.) - FR Bilder (5 min.) - Rec. Wörter (25 min.) - Rec. Bilder (25 min.)	- k.E. - k.E. - Plac < 40 mg < 20 mg - Plac = 40 mg < 20 mg
Beckwith et al., 1986	80 m/w	5 Gruppen 5, 10, 20, 40mg Cort. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	k.A.	- FR von Wortlisten (0 min.)	- HE: k.E. - WW: - für 5mg + für alle and. Bed.
Buchanan & Lovallo, 2001	48 m/w	2 Gruppen 20 mg Cort. vs. Plac.	Akqu.	5.6 vs. 49.6 nmol/l im Speichel	- FR von Bildern (7 Tage) - Rec. Von Bildern (7 Tage)	- Cort. > Plac. für emotionale Bilder, nicht für neutrale (WW) - k.E.
de Quervain et al., 2000	36 m/w	3 Gruppen within subject placebo controlled 25 mg Cortison vor, nach Lernen und vor Abrufung	siehe Design	5.5-7.9 nmol/l vs. 42.8-55.8 nmol/l im Speichel	- FR Wörter (24 h) - Rec. Wörtern (24 h)	- Cortison < Placebo vor der Abrufung - k.E.
Fehm-Wolfsdorf et al., 1993	18 m	Within subject 50mg Cort. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	11.0 vs. 53.8 nmol/l 5.3 vs. 50.8 nmol/l im Speichel	- FR (0 min.)	- k.E.
Kirschbaum et al., 1996b Studie 2	40 m	2 Gruppen 20mg Cort. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	9.3 vs. 64.2 nmol/l im Speichel	- CR (ca. 20 min.) - Wortstamm-Priming	- Cortisol < Placebo - k.E.
Lupien et al., 1999	40 m/w	4 Gruppen 40, 300, 600 μ g/kg/hr Cort. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	Plac.: 11.96 μ g/dl 40 μ g: 18.62 μ g/dl 300 μ g: 43.10 μ g/dl 600 μ g: 72.32 μ g/dl im Serum	- WM - CR (15 min.) - CPT	- 600 μ g < 40, 300 μ g - k.E. - k.E.
Lupien et al., 2002 Studie 1	14 m	Within subject Metyrapon vs. Placebo Cortisol vs. Placebo (hormone replacement protocol)	Akqu. & Abruf.	Met.: 7 μ g/dl Plac.: 17 μ g/dl Met./Cort.: 18 μ g/dl im Serum	- FR (0 min.) - FR (20 min.)	- k.E. - Met. < Plac. - nach Gabe von Cort. keine Effekte

Bemerkung: Abruf. = Abrufung; Akqu. = Akquisition; Cort. = Cortisol; CR = Cued Recall (Geleitete Erinnerung); Dex. = Dexamethason; FR = Free Recall (Freie Erinnerung); HE = Haupteffekt; k.A. = keine Angabe; k.E. = kein(e) Effekt(e); Met. = Metyrapon; Plac. = Placebo; Pred. = Prednison; Rec. = Rekognition (Diskriminationsaufgabe; Wiedererkennen); WM = Working Memory (Arbeitsgedächtnis); WW = Wechselwirkung

Tabelle 4.1 (Fortsetzung)

Studie	Vpn	Design	Betroffene Gedächtnisphase	Cortisolkonzentration	AV (Retentionsintervall)	Effekte
Lupien et al., 2002 Studie 2	18 m	2 Gruppen 35 mg Cort. vs. Plac. (am Nachmittag)	Abruf.	Prä/post: Cort: 3/11 nmol/l Plac: 2/3 nmol/l	- Rec. (Wortstammergänzung) (k.A.) - Reaktionszeiten	- k.E. - Cort. < Plac
McAllister-Williams & Rugg, 2002	14 m	Within-subject 40 mg Cort. vs. Placebo über 7 Tage	Akqu. & Abruf.	Cortisol (Urin) 344 vs. 995 IU	- Rec. (5 min.) - Reaktionszeiten	- k.E. - k.E.
Newcomer et al., 1994	19 m/w	2 Gruppen Dex. (.5, 1, 1, 1mg) über 4 Tage vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	k.A.	- FR von Textabschnitten (0 min.) - FR von Textabschnitten (30 min.) - Aufmerksamkeit	- Dex. < Plac. am 4. und 11 Tag - Dex. < Plac. am 4. und 11 Tag - k.E.
Newcomer et al., 1999	51 m/w	3 Gruppen 40, 160 mg Cort. über 4 Tage vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	k.A.	- FR von Textabschnitten (0 min.) - FR von Textabschnitten (30 min.)	- 160 mg < 40mg und Placebo am 4 Tag - k.E. am 1. und 10. Tag
Schmidt et al., 1999	21 m	2 Gruppen 160 mg Pred. vs. Plac. an vier Tagen	Akqu.	k.A.	- FR von Gegenständen (4 Tage) - Aufmerksamkeit	- k.E. - k.E.
Wolf & Kirschbaum, in press	20 m	2 Altersgruppen within subject placebo controlled 0,5 mg/kg Cort. vs. Plac.	Akqu. vs. Abruf.	-9 σg/dl -55 σg/dl Serum	- FR von Wörtern (2 h) - FR von Textabschnitten (0 min.) - FR von Textabschnitten (10 min.) - Digit Span - Attention	- Cort. < Plac. vor der Abrufung - k.E. - Cort. < Plac. Für junge Gruppe - k.E.
Wolkowitz et al., 1990 Studie 2	49 m/w	2 Gruppen 1 mg Dex. vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	k.A.	- FR (1.5 min.) - Rec (k.A.) - Aufmerksamkeit	- Fehler (Intrusionen): Dex. > Plac. - k.E. - k.E.
Wolkowitz et al., 1990 Studie 3	11 m/w	2 Gruppen: 80 mg Pred. vs. Plac. über 5 Tage	Akqu. & Abruf.	k.A.	- FR (24h) - Rec. (24h) - Aufmerksamkeit	- k.E. - Diskriminationsleist. (d'); Pred. < Plac. - k.E.
Young et al., 1999	20 m	Within subjects cross-over: 40 mg Cort. über 10 Tage vs. Plac.	Akqu. & Abruf.	k.A.	- Räumliches WM - FR Wortpaare ?(0 min.) - Rec. (Räumliches Ged.) (0 min.)	- k.E. - k.E. - Reaktionszeit: Cort. < Plac.; sonst k.E.

Bemerkung: Abruf. = Abrufung; Akqu. = Akquisition; Cort. = Cortisol; CR = Cued Recall (Geleitete Erinnerung); Dex. = Dexamethason; FR = Free Recall (Freie Erinnerung); HE = Haupteffekt; k.A. = keine Angabe; k.E. = kein(e) Effekt(e); Met. = Metyraron; Plac. = Placebo; Pred. = Prednison; Rec. = Rekognition (Diskriminationsaufgabe; Wiedererkennen); WM = Working Memory (Arbeitsgedächtnis); WW = Wechselwirkung

4.5. Humanstudien zu den Effekten adrenerger Aktivität auf das Gedächtnis

Interessanterweise liegen relativ wenige Studien vor, welche die Effekte von Katecholaminen, Stimulantien, und/oder adrenerger Aktivierung auf die Gedächtnisleistungen im Humanbereich untersuchten.

In einem ersten Experiment bekamen gesunde männliche Probanden (N=18) in einem Messwiederholungsplan zu drei Zeitpunkten im Abstand von jeweils einer Woche entweder 10 mg d-Amphetamin, ein Placebo, oder keine Tablette vor dem Lernen von 10 Wortlisten zu jeweils 20 Wörtern verabreicht. Die Erinnerungsleistungen wurden in freier Abrufung direkt nach dem Lernen jeder Liste, am Ende der Session, 1 Stunde später und 1 Tag später getestet. Ein Vorteil der Amphetamingruppe ergab sich bei Abrufung eine Stunde und einen Tag nach dem Lernen (Soetens, D'Hooge, & Hueting, 1993). Die Unterschiede konnten in einem weiteren Experiment noch gesteigert werden, indem die Präsentationszeit der Wörter von einer Sekunde auf 4 Sekunden gesteigert wurde, was insgesamt die Erinnerungsleistungen verbesserte (Soetens et al., 1993). Dabei zeigte sich der deutlichste Unterschied 1 Tag nach dem Lernen. Um Effekte auf die Akquisition auszuschließen und einen eindeutigen Effekt auf die Konsolidierung nachzuweisen wurden in einem weiteren Experiment die Substanzen nach dem Lernen der letzten Wortliste injiziert. Getestet wurden die Gedächtnisleistungen 20 Minuten später bzw. 24 h später. Hier zeigten sich ausschließlich verbesserte Leistungen beim verzögerten Abruf 24 h nach dem Lernen (Soetens et al., 1993). Die Ergebnisse konnte in ähnlicher Weise auch für die Rekognition nachgewiesen werden: Auch hier zeigten sich Leistungsunterschiede 24 h nach dem Lernen (Soetens, Casaer, D'Hooge, & Hueting, 1995). Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, dass Amphetamin, welches auf adrenerge Mechanismen im ZNS wirkt, einen gedächtnisfördernden Effekt hat, wenn es vor bzw. kurz nach dem Lernen verabreicht wird. Dieser Effekt ist maximal für ein Retentionsintervall von 24 h. Die Aktivierung adrenerger Mechanismen hat offenbar einen gedächtnisfördernden Effekt.

Weitere Bestätigung erhält diese Annahme aus Untersuchungen, in denen der gedächtnisfördernde Effekt emotionaler Erregung untersucht wurde. Emotional erregendes Lernmaterial wird in der Regel besser erinnert als neutrales Lernmaterial (Cristianson & Loftus, 1991). Es liegt nahe, adre-

nerge Mechanismen im ZNS als vermittelnde Faktoren anzunehmen, da diese unter emotionaler Erregung aktiviert werden. Die Arbeitsgruppe um Cahill führte eine Reihe von Untersuchungen durch, die den Effekt adrenerger Blockade auf die Gedächtnisleistungen für emotionales Material untersuchten. Generell sah das Vorgehen so aus, dass die Probanden eine Serie von Dias gezeigt bekamen, die mit einer erzählten Geschichte unterlegt war. In der neutralen Bedingung wurde zu den Dias die Geschichte eines Jungen erzählt, der seinen Vater am Arbeitsplatz im Krankenhaus besucht um eine Katastrophenübung anzusehen. Auf dem Weg zum Krankenhaus kommt der Junge an einem leichten Unfall vorbei, der sein Interesse erweckt. In der emotionalen Bedingung wird der Junge auf dem Weg zum Krankenhaus von einem Auto angefahren und lebensgefährlich verletzt. In beiden Bedingungen sahen die Probanden die identische Folge von Dias, jedoch mit den verschiedenen Geschichten, die dazu erzählt wurden. Untersucht wurde die Erinnerungsleistung sowohl in der freien Erinnerung als auch im Wiedererkennen einzelner Aspekte mit Hilfe eines strukturierten Interviews und eines Multiple-Choice-Test (Cahill & McGaugh, 1995; Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994; O'Carroll, Drysdale, Cahill, Shajahan, & Ebmeier, 1999a, 1999b; Van Stegeren, Everaerd, Cahill, & McGaugh, 1998).

Zunächst konnte nachgewiesen werden, dass emotionale Erregung die Erinnerungsleistung für die Bildergeschichten steigert. Dieser Effekt war spezifisch für die Teile der Geschichte, die sich in ihrem emotionalen Gehalt unterschieden, d.h. im gesprochenen Text nicht identisch waren (Cahill & McGaugh, 1995). In einem anderen Experiment konnte zudem gezeigt werden, dass adrenerge Mechanismen den gedächtnisfördernden Effekt emotionalen Arousals vermitteln. Wurden adrenerge Mechanismen peripher durch Propranolol unterdrückt, konnte die emotionale Version der Geschichte nicht besser erinnert werden als die neutrale (Cahill et al., 1994). Auch hier war der Effekt spezifisch für den emotional erregenden Mittelteil der Geschichte. Differentielle Effekte zentral versus peripher wirkender Betablocker konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Van Stegeren et al., 1998); wobei eine Replikation dieser Ergebnisse noch aussteht (O'Carroll et al., 1999a). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die pharmakologische Stimulation adrenerger Mechanismen mit Yohimbin die Erinnerung an die emotionale Geschichte steigert, die Unterdrückung mit Metoprolol die Leistungen vermindert (O'Carroll et al., 1999b).

Insgesamt spricht einiges dafür, dass die Erhöhung der adrenergen Aktivität durch exogene adrenerge Agonisten oder durch emotionale Erregung zu einer Steigerung des Gedächtnisleistungen auch beim Menschen führt. Dies

stimmt mit den in Abschnitt 4.3 erörterten Studien im Tiermodell überein. Während im Tiermodell jedoch die zugrunde liegenden Mechanismen in Läsionsstudien recht gut erforscht sind und die maßgebliche Beteiligung der Amygdala vermuten lassen, fehlen solche Ergebnisse im Humanbereich. Nimmt man jedoch die in Abschnitt 3.1.2 berichteten Ergebnisse aus Untersuchungen an neurologischen Patienten und bildgebenden Untersuchungen hinzu, dann ist es sehr wahrscheinlich, dass auch beim Menschen die Amygdala die wesentliche vermittelnde Struktur für gedächtnisfördernde Effekte adrenerger Aktivierung ist.

4.6. Zusammenfassung

Im Überblick stellt sich der Zusammenhang zwischen Stress, Stresshormonen und Gedächtnis als komplex dar – ein einfacher linearer Zusammenhang ist aufgrund neuerer Untersuchungen unwahrscheinlich. Exogen applizierte GC vermindern beim Menschen zumindest die Leistungen der Abrufung zuvor erworbener deklarativer Gedächtnisinhalte. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von GC in der Konsolidierungsphase einen gegenteiligen Effekt hat – hier steigern GC die Gedächtnisleistungen in verschiedenen Lernparadigmen.

Im Tiermodell konnten darüber hinaus gezeigt werden, dass die Erregbarkeit von Neuronen im Hippocampus (LTP) durch GC und Stress moduliert wird – die Beziehung zwischen GC-Konzentration und LTP folgt einer umgekehrt u-förmigen Beziehung.

Für Katecholamine und adrenerge Agonisten konnten sowohl im Tiermodell, als auch beim Menschen positive Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen werden. In einer Vielzahl von Untersuchungen im Tiermodell konnte die Amygdala als wichtige vermittelnde Instanz identifiziert werden – wahrscheinlich moduliert die adrenerge Aktivität in spezifischen Kernen der Amygdala zumindest die Konsolidierung anderen Hirnarealen. Eine wichtige Zielregion dieser Modulation scheint der Hippocampus zu sein, dem eine wesentliche Rolle in der Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte zukommt.

5. Effekte akuter psychosozialer Belastungen auf das menschliche Gedächtnis

Im Gegensatz zu den im vorherigen Abschnitt referierten relativ zahlreichen Artikeln zu den kognitiven Effekte exogen applizierter Stresshormone liegen deutlich weniger Studien vor, die den Effekt von Stress und den damit verbundenen endokrinen Reaktionen auf das Gedächtnis direkt zum Gegenstand hatten. Dennoch konnten Effekte mit Hilfe solcher Studien sowohl experimentell als auch korrelativ nachgewiesen werden.

In einer ersten Untersuchung an 13 Studenten (Kirschbaum et al., 1996b – Studie 1), konnte ein negativer korrelativer Zusammenhang zwischen den Speichelcortisolwerten in Anschluss an einen psychosozialen Stressor (Trier Social Stress Test, TSST) und den Leistungen in einem Worterinnerungstest nachgewiesen werden ($r = -.70$; $p = .007$). Die aufgeklärte Varianz lag bei etwa 50%, was erstaunlich hoch scheint.

In einer Studie an 14 älteren Probanden konnten Lupien und Mitarbeiter ebenfalls zeigen, dass akuter Stress mit dem einhergehendem Anstieg im Speichelcortisol Auswirkungen auf die Leistungen in nachfolgenden Gedächtnisaufgaben hatte. Die 14 Probanden absolvierten zwei Versuchsbedingungen, eine psychosozial belastende (öffentliches Sprechen) und eine Kontrollbedingung (Aufmerksamkeitsaufgabe). Die Ergebnisse zeigen, dass nur die psychosoziale Belastung zu einem signifikanten Anstieg an Cortisol und zu schlechteren Leistungen in den Gedächtnisaufgaben führte. Beeinträchtigt waren auch in diesem Fall ausschließlich Leistungen des deklarativen Gedächtnisses (Lupien et al., 1997).

Wolf und Kollegen führten eine Untersuchung durch, um positive Effekte einer Dehydroepiandrosteron (DHEA) Therapie bei älteren Menschen auf Kognition und endokrine Stressreaktivität nachzuweisen. Da der Versuchsplan jeweils einen Gedächtnistest vor und nach einem psychosozialen Stressor beinhaltete, konnten sie als beiläufiges Ergebnis einen generellen negativen Effekt des verwendeten Laborstressors auf das deklarativ-verbal-visuelle Gedächtnis nachweisen. Dieser Effekt war im Sinne einer Wechselwirkung stärker für Frauen als für Männer (Wolf, Kudielka, Hellhammer, Hellhammer, & Kirschbaum, 1998).

In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe mussten junge Probanden eine Wortliste entweder nach einem kurzen Laborstressor lernen oder (in der Kontrollbedingung) nach einer stressfreien Wartezeit. Die nach einer halben Minute erhobenen deklarativ-verbale Gedächtnisleistungen unterschieden sich in der Stressbedingung nicht signifikant von der Kontrollbedingung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein negativer Zusammenhang zwischen der stressinduzierten Cortisolreaktion und den Gedächtnisleistungen besteht, dies jedoch ausschließlich für die Männer. Kein solcher Zusammenhang war für die basalen Cortisolspiegel in der Kontrollbedingung nachweisbar (Wolf, Schommer, Hellhammer, McEwen, & Kirschbaum, 2001).

Schließlich konnte in einer weiteren Studie kein Effekt eines psychosozialen Stressors auf die verbal-deklarativen Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. In dieser Studie lernten die Probanden eine Wortliste entweder vor oder nach einem Stressor und wurden nach 4 Wochen hinsichtlich ihres Gedächtnisses für diese Wörter getestet, wiederum entweder vor oder nach Exposition eines Stressors. Die beiden Gruppen, die vor dem Abrufen der Inhalte dem Stressor ausgesetzt waren, zeigten keine verminderten Gedächtnisleistungen, ebenso konnte auch für die beiden Gruppen, die vor dem Lernen gestresst wurden kein Effekt auf die Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden (Wolf, Schommer, Hellhammer, Reischies, & Kirschbaum, 2002b).

Es sei noch eine Untersuchung erwähnt, die sich methodisch von den rein experimentellen Studien dahingehend unterscheidet, dass sie den Effekt eines Feldstressors (Prüfungsperiode) hinsichtlich Cortisolsekretion, Gedächtnis und Aufmerksamkeit untersuchte. In dieser Untersuchung wurden die Gedächtnisleistungen einer Gruppe von Studenten sowohl während der Prüfungsperiode, als auch während einer prüfungsfreien Zeit erhoben. Während der subjektiv als belastender empfundenen Examensperiode zeigten die Probanden signifikant bessere Leistungen in nahezu allen getesteten kognitiven Variablen (Vedhara, Hyde, Gilchrist, Tytherleigh, & Plummer, 2000). Gleichzeitig zeigte sich aber auch, dass während der Examenszeit die basalen Cortisolspiegel (Tagesprofile) signifikant niedriger waren, als in der examensfreien Zeit, womit die Leistungsunterschiede zu erklären wären. Es gibt jedoch weitere mögliche Interpretationen: Da Stress- und Kontrollphase nicht balanciert waren (die Prüfungsfreie Zeit lag für alle Probanden vor der Prüfungsperiode) kann es sich bei der Leistungssteigerung auch lediglich um einen Lerneffekt durch wiederholte Testung handeln. Zudem wurde als abhängige Variable die Leistung des Arbeitsgedächtnisses erhoben, und nicht die des deklarativen (Langzeit-)Gedächtnisses wie in den meisten ande-

ren Studien (siehe Tabelle 5.1). Insofern ist die Vergleichbarkeit grundsätzlich in Frage zu stellen, zudem konnten deutliche Effekte von exogenen GC auf das Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden (Lupien et al., 1999).

Schließlich seien noch zwei Studien erwähnt, die indirekte Evidenz für die Effekte von psychosozialen Stress auf die Kognition liefern. In diesen Untersuchungen wurden Personen hinsichtlich ihrer Cortisolreaktion auf einen psychosozialen Stressor in zwei Gruppen (High-responder vs. Low-responder) eingeteilt. Im Vergleich zeigte sich, dass High-responder tendenziell bessere Leistungen in Dichotischem Hören (gerichtete Aufmerksamkeit) (al'Absi, Hugdahl, & Lovallo, 2002; al'Absi, Lovallo, McKey, & Pincomb, 1994) und geringere Leistungen beim Kopfrechnen (Konzentration, Kurzzeitgedächtnis) (al'Absi et al., 2002; al'Absi et al., 1994).

Im Überblick: In den beiden korrelativen Studien (Kirschbaum et al., 1996b; Wolf et al., 2001) konnte zumindest für die männlichen Probanden ein negativer Zusammenhang zwischen stressevozierter Cortisolfreisetzung und deklarativem Gedächtnis nachgewiesen werden. Lediglich in einer der vier experimentellen Studien konnten gezeigt werden, dass Stress zu einer Verminderung der Leistungen des deklarativen Gedächtnis führt (Lupien et al., 1997). Die Ergebnisse der restlichen drei experimentellen Studien der Arbeitsgruppe um Wolf konnten den negativen Effekt von Stress auf das deklarative Gedächtnis nicht bestätigen (Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2002b) bzw. sind wegen fehlender Kontrollgruppe bzw. Kontrollbedingung nur sehr vorsichtig zu interpretieren (Wolf et al., 1998). Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Befunde sich zum Teil widersprechen. Dies ist wahrscheinlich zum einen auf Stichprobenunterschiede zurückzuführen, zum anderen möglicherweise in der unterschiedlichen Operationalisierung abhängiger, wie auch unabhängiger Variablen begründet.

Tabelle 5.1: Experimentelle und korrelative Humanstudien zu den Effekten von Stress und stressinduzierter Cortisolsekretion auf das Gedächtnis

a) Experimentelle Studien						
Studie	Vpn	Design	Stressor	Cortisolkonzentration	AV	Effekte
(Lupien et al., 1997)	14 m/w 73 J.	2x2 Within-subject Pre/Post Condition Stress-/Kontrollbed.	PS	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 12.0/ 16.0	Verbales Gedächtnis Deklarativ und non-deklarativ Immediate cued recall	Pre-Post Vergleich für Stressbedingung: Signifikant mehr Wörter erinnert vor dem Stressor
(Wolf et al., 1998)	75 67 J.	Within-subject Pre/Post Stress	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 12/ 16 (m) Pre/Post: - 10/ 13.5 (w)	Visuell-verbales Gedächtnis Deklarativ Delayed free recall	Pre-Post Vergleich (HE); Signifikant mehr Bilder erinnert vor dem Stressor*
(Wolf et al., 2001)	58 m/w 24 J.	2x2 Between-subject Stress-/Kontrollbed. Männer/Frauen	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 8.6/ 18.9 (m) Pre/Post: - 13.5/ 24.5 (w)	Verbales Gedächtnis Deklarativ Immediate free recall	Alle Effekte n. s.
(Wolf et al., 2002b)	40 m/w 24 J.	2x2 Between-subject Stress-/Kontrollbed. vor Lernen Stress-/Kontrollbed. vor Abrufung	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 8.5/ 17.0 bzw.: - 11.0/ 14.0	Verbales Gedächtnis Deklarativ Delayed free recall (4 Wochen)	Alle Effekte n. s.
b) Korrelative Studien						
Studie	Vpn	Design	Stressor	Cortisolkonzentration	AV	Effekte
(Kirschbaum et al., 1996b – Studie 1)	13 m/w k.A.	Korrelativ	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 8.5/ 17.6	Verbales Gedächtnis Deklarativ Delayed cued recall (5 Minuten)	Negative Korrelation zwischen Anzahl erinnerter Wörter und Cortisolreaktion ($r = -.70$)
(Wolf et al., 2002b)	40 m/w 24 J.	2x2 Between-subject Stress-/Kontrollbed. vor Lernen Stress-/Kontrollbed. vor Abrufung	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 8.5/ 17.0 bzw.: - 11.0/ 14.0	Verbales Gedächtnis Deklarativ Delayed free recall (4 Wochen)	Alle Korrelationen n. s.
(Wolf et al., 2001)	22 m/w 25 J.	Korrelativ getrennt für Männer und Frauen	TSST	FSC (in nmol/l) Pre/Post: - 8.6/ 18.9 (m) Pre/Post: - 13.5/ 24.5 (w)	Verbales Gedächtnis Deklarativ Immediate free recall	Negative Korrelation zwischen Anzahl erinnerter Wörter und Cortisolreaktion ($r = -.43$) Für Frauen: $r = -.05$ Für Männer: $r = -.80$

Bemerkung: FSC = Freies Speichelcortisol, PS = Public Speaking, TSST = Trier Social Stress Test; * Keine Kontrollgruppe ohne Stressexposition.

6. Zusammenfassung und Fragestellung

Akuter psychosozialer Stress evoziert die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde und die Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark (vgl. Kapitel 2). Steroidrezeptoren und adrenerg innervierte Areale finden sich in für das Gedächtnis relevanten Strukturen des zentralen Nervensystems (vgl. Kapitel 3). Insofern gibt es eine neuroanatomische Basis für die Effekte von Steroiden und Katecholaminen auf kognitive Funktionen.

Exogen applizierte GC bewirkten in einigen Humanstudien negative Effekte auf Gedächtnisfunktionen, vornehmlich hippocampal vermittelte deklarative Gedächtnisleistungen. Katecholamine hingegen haben wahrscheinlich eher positive Effekte, welche über den BLA der Amygdala vermittelt zu sein scheinen. Das noradrenerge System der Amygdala wird wahrscheinlich durch periphere Katecholamine (vermittelt über den NTS des Hirnstamms) stimuliert. Ebenso kann es durch entsprechend aversive Stimulation aktiviert werden. Wahrscheinlich ist, dass die Aktivität des noradrenergen Systems in der Amygdala die Gedächtniskonsolidierung in anderen Gehirnarealen (z.B. Hippocampus) moduliert. Für die Effekte exogen applizierter GC und Katecholamine liegen sowohl in Tiermodell als auch im Humanbereich eine Vielzahl von Studien vor (vgl. Kapitel 4). Es liegt nahe aus diesen Ergebnissen ebensolche Effekte für die unter Stress ausgeschütteten endogenen GC abzuleiten (vgl. Lupien & McEwen, 1997). Die wenigen Studien, die zu dieser Annahme im Humanbereich existieren, kommen jedoch zu inkonsistenten Ergebnissen (vgl. Kapitel 5).

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, inwiefern die negativen Effekte exogener GC auf das Gedächtnis mit Hilfe der endogen durch Stress evozierten Ausschüttung von Cortisol zu replizieren sind. Im einzelnen ergaben sich für diese Arbeit folgenden Leitfragen, die in drei aufeinander folgenden Experimenten untersucht werden sollten:

1. Sind die Effekte von exogenem Cortisol mittels eines Laborstressors replizierbar? Hat die stressinduzierte Cortisolsekretion einen negativen Effekt auf das Gedächtnis?
2. Gibt es korrelative Zusammenhänge zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen?
3. Sind diese Effekte spezifisch für deklarative Gedächtnisleistungen?

4. Gibt es differentielle Effekte der Gedächtnisphase? Wirkt sich Stress negativ auf Akquisition und Abrufung gleichermaßen aus?
5. Wie wirkt sich die unterschiedliche Emotionalität des Wortmaterials aus?

Aus diesen Leitfragen wurden Hypothesen abgeleitet, die in drei aufeinander folgenden Experimenten empirisch geprüft wurden. Die spezifischen Hypothesen finden sich im jeweiligen Einleitungsteil des betreffenden Experimentes. Grundsätzlich wurde in den berichteten Experimenten die biologische Stressreaktion auf einen Laborstressor und die Gedächtnisleistungen bei verschiedenen Probandenstichproben erhoben. Die drei Experimente werden nachfolgend berichtet und deren Ergebnisse separat diskutiert mit einer abschließenden allgemeinen Diskussion und dem Versuch der Einordnung in die bereits veröffentlichten Tier- und Humanstudien.

EMPIRISCHER TEIL

7. Experiment 1: Effekte eines Laborstressors auf das deklarative und non-deklarative Gedächtnis¹

7.1. Einleitung

Neuropsychologische Studien an amnestischen Patienten und gesunden Probanden weisen darauf hin, dass es zwischen expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen funktionale Dissoziationen gibt (Graf & Schacter, 1985). Vermutungen gehen dahin, dass explizite und implizite Gedächtnisleistungen unterschiedliche neuronale Grundlagen haben (Moscovitch, 1992, 1994). Explizite Gedächtnisleistungen scheinen im Gegensatz zu impliziten einen intakten Temporallappen einschließlich Hippocampus vorauszusetzen. Zudem konnte im Tiermodell recht konsistent gezeigt werden, dass GC kognitive Funktionen einschließlich Gedächtnisleistungen modulieren (Lupien & McEwen, 1997), in der Mehrzahl der Studien haben diese Hormone einen negativen Effekt. In einer Reihe von Humanstudien wurden inzwischen ebenfalls die Effekte von GC (Cortisol) auf das Gedächtnis untersucht. Hier zeigte sich in einigen Untersuchungen ein deutlich negativer Effekt auf die expliziten Gedächtnisleistungen, jedoch kein solcher Effekt auf die impliziten (Kirschbaum et al., 1996b; Lupien et al., 1997). Da Cortisol eine wesentliche Rolle in der Anpassung des menschlichen Organismus an Belastungen spielt, liegt es nahe, psychischen Stress in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen bzw. Beeinträchtigungen zu bringen.

Ziel des ersten Experimentes war die Replikation der Ergebnisse von Kirschbaum und Kollegen mit Hilfe eines Laborstressors (Kirschbaum et al., 1996b). In der ersten Untersuchung der Arbeitsgruppe um Kirschbaum konnte wie schon erwähnt ein deutlich negativer Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolreaktion und deklarativen Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Hier wurde jedoch kein Gruppenvergleich mit einer Kontrollgruppe vorgenommen. Im zweiten Experiment derselben Publikation konnte Kirschbaum zudem einen deutlichen Effekt einer einmaligen Cortisolgabe (20 mg) nachweisen, und dies ausschließlich auf die Leistungen des expliziten, nicht jedoch auf die des impliziten Gedächtnisses.

¹ In Teilen publiziert in *Psychoneuroendocrinology* (Domes, Heinrichs, Reichwald & Hautzinger, 2002a)

Aufgrund der Ergebnisse der Studie von Kirschbaum und Mitarbeitern (Kirschbaum et al., 1996b) und der postulierten funktionalen und neuronalen Dissoziationen zwischen explizitem und implizitem Gedächtnis wurde angenommen, dass akuter Stress einen negativen Effekt auf die im Anschluss gemessenen Leistungen des expliziten, nicht jedoch des impliziten Gedächtnisses hat. Ebenso sollte sich ein deutlich negativer Effekt zwischen dem Ausmaß der stressinduzierten Cortisolsekretion und den Leistungen des expliziten Gedächtnisses ergeben. Kein solcher Zusammenhang wurde für die impliziten Gedächtnisleistungen erwartet.

7.2. Methoden

7.2.1. Stichprobe

Die Teilnehmerinnen am ersten Experiment wurden im Rahmen eines Interventionsprojektes der Abteilung Klinische und Physiologische Psychologie zur Bewältigung der Partnerschaft mit einem chronischen Alkoholiker rekrutiert. In einem ersten Teil dieses Projektes wurde eine Stichprobe von Frauen mit alkoholabhängigem Partner mit einer Kontrollgruppe von Frauen mit nicht-alkoholabhängigem Partner hinsichtlich Belastungen, Bewältigung, Gesundheitsvariablen und Persönlichkeit verglichen. Alle Teilnehmerinnen an der hier beschriebenen Untersuchung wurde aus der Kontrollgruppe dieser Eingangsuntersuchung rekrutiert. Die im Rahmen der Eingangsuntersuchung durchgeführten klinischen Interview wurde verwendet, um Frauen mit weniger als 6 Monate zurückliegenden schweren somatischen Erkrankungen oder psychischen Störungen der Achse-I (DSM-IV) auszuschließen. Ebenso wurden Frauen mit endokrinen Erkrankungen, hormoneller Medikation (einschließlich Östrogensubstitution) und psychoaktiver Medikation ausgeschlossen.

Insgesamt nahmen 32 Frauen mit einem mittleren Alter von 47.3 (SD=10.3) Jahren teil. Im Mittel hatten die Teilnehmerinnen 10.4 (SD=3.2) Jahre Schulbildung genossen und wiesen einen Body-Mass-Index von 24.6 (SD=4.6) auf. Die demographischen Merkmale für die Teilstichproben finden sich in Tabelle 7.1 (Abschnitt Ergebnisse).

Nach eigenen Angaben hatten vier der Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchungen einen regelmäßigen Zyklus, 5 Frauen berichteten über einen unre-

regelmäßigen Zyklus, während alle übrigen angaben, seit mindestens 6 Monaten überhaupt keinen Zyklus mehr zu haben. Vier Frauen gaben an, weniger als 10 Zigaretten pro Tag zu rauchen, während die übrigen Frauen Nichtraucherinnen waren. Alle Frauen benutzten nach eigenen Angaben seit mindestens 12 Monaten keine hormonellen Kontrazeptiva (mehr).

Die Teilnehmerinnen wurden zufällig einer von zwei Versuchsbedingungen zugewiesen. Durch organisatorische Probleme kam es zu deutlich ungleichen Teilstichprobengrößen.

7.2.2. Fragebogen

Alle Teilnehmerinnen erhielten nach dem telefonischen Erstkontakt einen Fragebogen zugeschickt, den sie ausgefüllt zum Experiment mitbringen sollten. Dieser Fragebogen enthielt zur Erfassung demographischer Merkmale Fragen wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulabschluss, berufliche Tätigkeit, und andere. Es wurden darüber hinaus endokrinologisch relevante Variablen erfasst wie Rauchgewohnheiten, Ausmaß sportlicher Aktivitäten, aktuelle Medikation, Schlafdauer und Schlafqualität der vorangegangenen Nacht, aktuelle körperliche Beschwerden/ Erkrankungen und subjektives Wohlbefinden. Zur Kontrolle eventueller Effekte chronischer Belastungen wurde das „Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress – TICS“ (Schulz & Schlotz, 1999) eingesetzt. Dieses erfasst chronische Belastungen in einem Zeitfenster der letzten 12 Monate auf den Subskalen: Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, Soziale Belastung, Mangel an sozialer Anerkennung, Sorgen, Belastende Erinnerungen. Da auch bekannt ist, dass körperliche Beschwerden und psychische Störungen mit Veränderungen der Funktion der HPA-Achse einhergehen (Ehlert, Gaab, & Heinrichs, 2001), wurden aktuelle Beschwerden mit Hilfe der „Symptom-Checkliste nach Derogatis – SCL-90-R“ (Franke, 1995) erhoben. Neben einem globalen Belastungswert durch körperliche und psychische Symptome der letzten sieben Tage lassen sich Werte auf den Skalen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus berechnen.

Schließlich erhielten die Probanden nach dem psychosozialen Laborstressor sieben visuelle Analogskalen (VAS), mit denen die subjektive Bewertung der belastenden Situation hinsichtlich Neuheit, Unsicherheit, Belastung, Valenz, Herausforderung, Negative Konsequenzen, und Kontrollierbarkeit vorge-

nommen werden sollte (vgl. Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1993a; Mason, 1968).

7.2.3. Psychosozialer Stressor

Zur Operationalisierung einer akuten psychosozialen Belastung, wurde der „Trier Social Stress Test“ (TSST) eingesetzt, ein Protokoll, das sich in einer Reihe von Studien als brauchbar erwiesen hat, mittelstarke Belastungen hervorzurufen und durchgängig signifikante Erhöhungen des Cortisolspiegels um etwa das zwei- bis dreifache über basalem Niveau zu induzieren (Kirschbaum et al., 1993a). Der Stressor besteht hauptsächlich aus fünf Minuten freier Rede vor einem zwei- bis dreiköpfigen Auditorium und einer anschließenden fünfminütigen Kopfrechenaufgabe. Beide Aufgaben werden weitgehend unvorbereitet bearbeitet und finden unter Bewertungsdruck und der vermeintlichen Aufzeichnung auf Video und Tonband statt.

Das Protokoll wurde in Anlehnung an eine Studie von Lupien und Kollegen dahingehend etwas abgewandelt, dass die Versuchspersonen ihre freie Rede nicht direkt vor dem Auditorium, sondern vor einer Einwegscheibe hielten, hinter der sie drei Personen vermuteten (Lupien et al., 1997).

In der Kontrollbedingung wurden die Probanden gebeten, schriftlich ein Bewerbungsschreiben aufzusetzen und eine Rechenaufgabe schriftlich zu lösen, jeweils ohne Bewertungsdruck und ohne Videoaufzeichnung.

7.2.4. Gedächtnistest

Die Gedächtnisleistungen wurden in Anlehnung an das von Kirschbaum und Mitarbeitern berichtete Vorgehen erhoben (Kirschbaum et al., 1996b). Um sowohl implizite (non-deklarative), als auch explizite (deklarative) Leistungen erfassen zu können, wurde eine Wortstamm-Priming Aufgabe mit einer Free-Recall-Aufgabe kombiniert. Das Vorgehen sah wie folgt aus: Die Probanden erhielten zehn Minuten nach Ende des TSST bzw. der Kontrollbedingung eine von zwei Listen (Parallelform A und B) mit je 26 Substantiven, mit der Instruktion die Wörter auf einer 5-stufigen Skala nach ihrem „melodiösen Klang“ zu beurteilen. Eine zweite Wortliste wurde nicht dargeboten und als Kontrolle für den Nachweis von Primingprozessen

benutzt. Die Darbietung der Parallelförmigen wurde innerhalb der Gruppen balanciert (Dauer ca. 5 Minuten).

Nach einer Distraktoraufgabe von 5 Minuten erhielten die Versuchspersonen eine Liste mit 52 Zwei-Buchstaben-Wortstämmen, die aus den beiden Wortlisten (s.o.) gewonnen waren, welche die Versuchspersonen vor der Distraktoraufgabe erhalten hatten. Die Versuchspersonen wurden gebeten, die Wortstämme jeweils zu dem Substantiv zu vervollständigen, das ihnen als erstes einfiel. Priming kann dann demonstriert werden, wenn die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wörtern der dargebotenen Liste höher ist, als für Wörter der nicht-dargebotenen Liste (Dauer ca. 5 Minuten).

Schließlich erhielten die Versuchspersonen eine Liste mit leeren Feldern mit der Instruktion möglichst viele der Wörter der ersten Wortliste (Wörter beurteilen) zu erinnern und aufzuschreiben. Daneben wurden die Versuchspersonen gebeten, auf einer 5-stufigen Skala anzugeben (mit den Ankern „sehr“ bis „gar nicht“), wie sicher sie sich bei ihrer Erinnerung seien. Es wurde keine Zeitbeschränkung vorgegeben, jedoch wurde die Versuchsperson nach 5 Minuten unterbrochen.

7.2.5. Speichelcortisol

Zur Messung des freien Cortisols im Speichel wurden zu verschiedenen Zeitpunkten insgesamt 8 Speichelproben mit Hilfe steriler Cellulosestäbchen (Salivette, Sarstedt, Rommelsdorf) erhoben (siehe Abschnitt Ablauf). Die Proben wurden direkt nach der Sitzung bei -20 Grad Celsius eingefroren. Die Konzentration an freiem Cortisol im Speichel wurde mittels eines Fluoreszenz-Immunoassays bestimmt (Dressendorfer, Kirschbaum, Rohde, Stahl, & Strasburger, 1992). Zu diesem Zweck wurden die Proben ungekühlt in ein Labor nach Trier geschickt, so dass sie während des Postversandes zwangsläufig auftauten.

7.2.6. Ablauf

Die Terminabsprache erfolgte mit den Teilnehmerinnen telefonisch und es wurde nach ausführlicher Erklärung über Ziel und Ablauf der Untersuchung das mündliche Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Die Probandinnen bekamen dann den beschriebenen Fragebogen zugesandt. Darüber hinaus erhielten sie ein Informationsschreiben, in dem sie gebeten wurden, auf den

Konsum von Tabak, Alkohol, koffeinhaltigen Getränken, säurehaltigen Getränken und größere Mahlzeiten mindestens zwei Stunden vor dem Versuch zu verzichten. Ebenso wurden sie gebeten, größere Anstrengungen (Sport, schwere Arbeit) zu vermeiden, um Konfundierungen durch physische Stress zu vermeiden.

Nach Ankunft im Labor wurde mit Begrüßung, dem Ausfüllen der Einverständniserklärung und Organisatorischem eine Habituationszeit von etwa 20 Minuten eingehalten. Nach dieser Zeit erhielten die Probanden die Instruktionen und für das Experiment und die erste Speichelprobe (S1/-20 min.). Nach einer Wartezeit von 10 Minuten und einer zweiten Speichelprobe (S2/-10 min.) wurden die Teilnehmer in den Interviewraum geführt und erhielten hier die Instruktionen für den TSST. Im Anschluss an die darauf folgende Vorbereitungszeit wurde eine weitere Speichelprobe (S3/-1 min.) entnommen. Nach Beendigung des eigentlichen Stressors und einer vierten Speichelprobe (S4/+1 min.) wurden innerhalb der folgenden Wartezeit die VAS zur subjektiven Beurteilung des TSST ausgefüllt, wieder gefolgt von einer Speichelprobe (S5/+10 min.). Der darauf folgenden Gedächtnistest wurde wiederum von einer Speichelprobe gefolgt (S6/+30 min.), die zwei weiteren Speichelproben (S7/+45 min. und S8/+60 min.) wurden während der abschließenden Wartezeit gesammelt. Insgesamt betrug die Dauer des Experimentes 120 Minuten. Die Teilnehmerinnen wurden für die Teilnahme bezahlt.

7.2.7. Datenvorbereitung/ Auswertung

Die stressinduzierte Cortisolsekretion wurde als relativer Spitzenwert (Peak) durch Subtraktion des fünften Cortisolwertes von der Baseline (arithmetisches Mittel der ersten beiden Speichelproben) berechnet. Der Einfluss demographischer und endokrinologisch relevanter Variablen auf Gedächtnisleistungen und Cortisolsekretion wurde mit Hilfe multipler Regressionsanalysen überprüft. Gruppenunterschiede wurden mit ein- bzw. mehrfaktoriellen Varianzanalysen auf statistische Signifikanz überprüft. A priori Unterschiede zwischen den Teilstichproben wurden mit Hilfe multipler t-Tests mit Bonferoni-Korrektur überprüft. Generell wurde bei multiplen Tests (z.B. Einzelvergleichen) das Signifikanzniveau von 5% durch Bonferoni-Korrektur angepasst. Bei fehlender Sphärizität für messwiederholte Faktoren wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen. Alle Daten wurden mit SPSS für Windows (Version 11.0) ausgewertet.

7.3. Ergebnisse

7.3.1. Demographische und psychometrische Unterschiede zwischen den Teilstichproben

Die Teilstichproben wurden hinsichtlich demographischer Daten und psychometrischer Daten mittels t-Tests verglichen (siehe Tabelle 7.1). Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede.

Zum TICS liegen bis dato leider keine repräsentativen Normdaten vor, so dass eine Abschätzung des „absoluten“ Ausmaßes an chronischer Belastung schwer fällt. Vergleicht man jedoch die vorliegenden Gruppenwerte mit Werten aus anderen Studien, die den TICS verwendeten (z.B. Schulz & Schlotz, 1999), so kann in der hier vorliegenden Stichprobe eine mittlere allgemeine psychische Belastung angenommen werden.

Tabelle 7.1: Demographische und psychometrische Daten der Teilstichproben in Experiment 1

Variable	Versuchsbedingung				t-Test*
	TSST		Kontroll		
	m	SD	M	SD	
Alter	46.4	8.8	47.4	12.8	$t_{30} < 1$; $p > .85$
Jahre Schule	11.1	1.8	10.6	1.7	$t_{28} < 1$; $p > .52$
BMI	24.8	5.4	24.5	2.7	$t_{30} < 1$; $p > .86$
Chron. Stress (TICS)	2.83	.63	2.58	.32	$t_{29} = 1.22$; $p < .23$
Symptomatik (SCL-GSI)	.64	.08	.67	.13	$t_{30} < 1$; $p > .89$

*Unterschiedliche Freiheitsgrade in den t-Tests ergeben sich durch fehlende Werte

Zieht man neuere bevölkerungsrepräsentative Normen zur SCL heran (Hessel, Schumacher, Geyer, & Brähler, 2001), ergibt sich für die Gruppenwerte ein durchschnittlicher Prozentrang zwischen 75 und 80, was einer deutlich messbaren Belastung entspricht. Insgesamt handelt es sich also bei beiden Gruppen um Probandinnen, von denen ein erheblicher Teil unter psychischen/somatischen Beschwerden leidet. Man kann jedoch aufgrund der fehlenden Gruppenunterschiede von einer Gleichverteilung über die Gruppen ausgehen.

Der Einfluss demographischer und psychometrischer Daten (Alter, Schuljahre, BMI, Chronischer Stress, psychische/somatische Beschwerden) auf die basale Cortisolsekretion und die stressinduzierte Reaktion wurde mittels

zwei getrennter multipler Regressionsanalysen berechnet. Es ergaben sich keine bedeutsamen korrelativen Zusammenhänge.

7.3.2. Stressinduzierte Cortisolsekretion

Zunächst wurde geprüft, ob das gewählte Stressparadigma tatsächlich zu signifikanten Anstiegen im freien Speichelcortisol führte. Dazu wurde die Experimentalgruppe hinsichtlich des Verlaufs der Cortisolkonzentration während des Experimentes mit der Kontrollgruppe verglichen. Die zweifaktorielle ANOVA (Gruppe \times Messzeitpunkt) ergab einen signifikanten Haupteffekt der Versuchsgruppe ($F_{1,30}=11.1$; $p<.002$; $\xi^2=.27$) und einen signifikanten Haupteffekt für die Messzeitpunkte ($F_{1,96,55.88}=3.19$; $p<.05$; $\xi^2=.10$). Die Wechselwirkung beider Faktoren war statistisch nicht signifikant ($F_{1,96,55.88}=2.23$; $p<.12$; $\xi^2=.07$). Ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der relativen Cortisolreaktion (Peak; Berechnung s.o.) konnte jedoch nachgewiesen werden ($t_{25.61}=2,16$; $p<.05$). Allerdings war auch das basale Niveau in der TSST deutlich höher ($t_{28.82}=2.83$; $p<.01$).

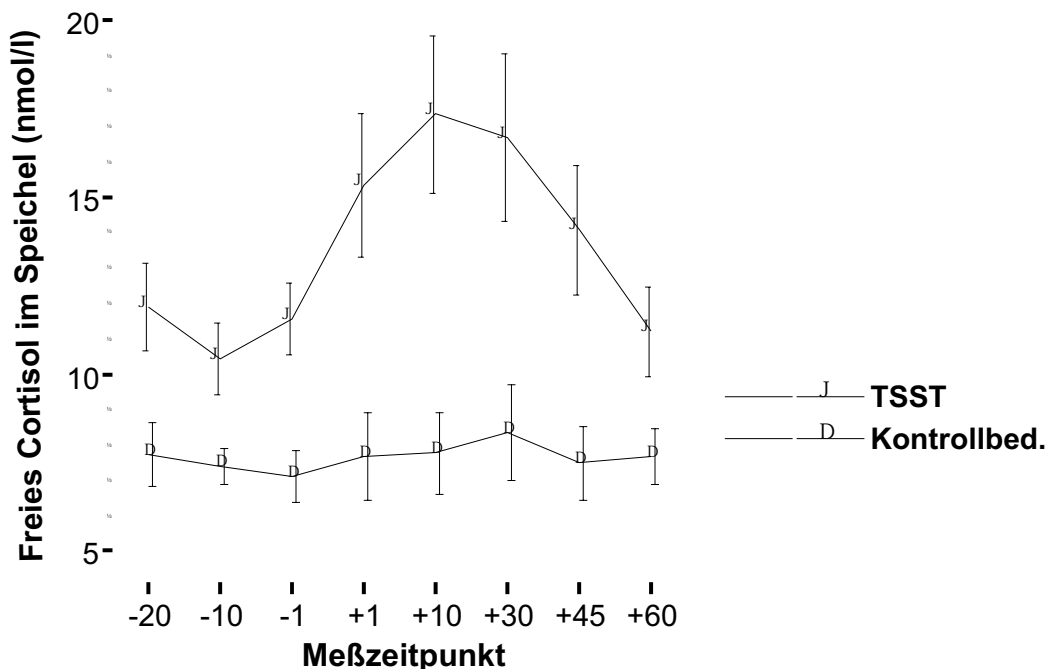


Abbildung 7.1: Effekte des TSST auf die Cortisolsekretion; Vergleich der Cortisolverläufe für TSST (n=20) und Kontrollbedingung (n=12)

Durchgeführte Einzelvergleiche für die einzelnen Messzeitpunkte ergaben (nach Bonferoni-Korrektur des Signifikanzniveaus) signifikante Unterschiede für die Messzeitpunkte -1,+1, +10, +30, +45 Minuten ($p < .00625$). Für die anderen Messzeitpunkte ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede.

7.3.3. Gruppenunterschiede hinsichtlich expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen

Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Gedächtnisleistungen (siehe Abbildung 7.2) wurden mittels einer zweifaktorgellen ANOVA auf statistische Signifikanz überprüft. Es ergaben sich weder signifikante Haupteffekte, noch eine signifikante Wechselwirkung (alle $F < 1$; alle $p > .80$).

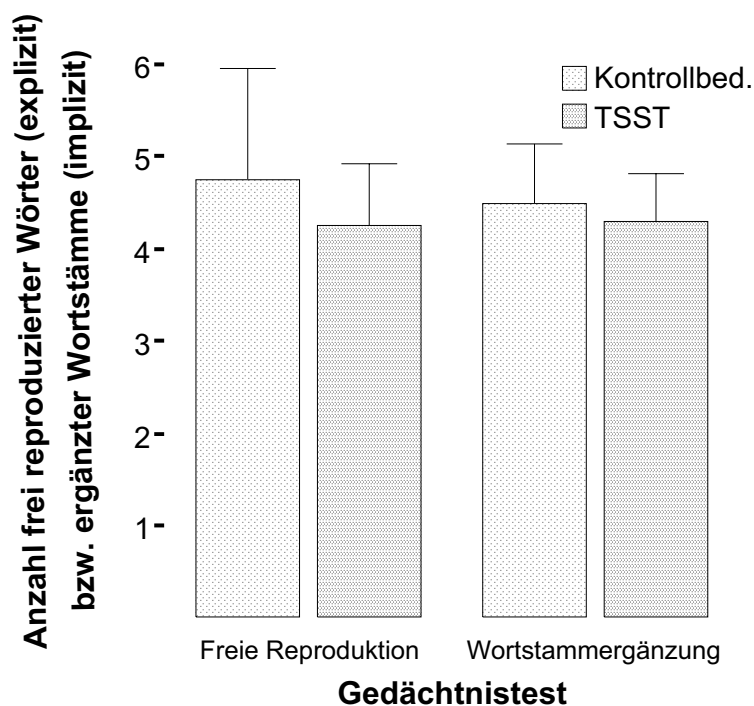


Abbildung 7.2: Effekte von akutem Stress auf die Leistungen des deklarativen und non-deklarativen Gedächtnisses; Vergleich von TSST ($n=20$) und Kontrollbedingung ($n=12$)

7.3.4. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolreaktion und deklarativen und non-deklarativen Gedächtnisleistungen

Die linearen Zusammenhänge zwischen stressinduzierter Cortisolreaktion und expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen wurden als Produkt-Moment-Korrelationen berechnet. Dabei zeigte sich ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen Cortisolreaktion und expliziten Gedächtnisleistungen ($r=.68$; $p<.001$); kein solcher Zusammenhang konnte für die impliziten Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden ($r=-.10$; $p>.60$). Betrachtet man jedoch die Streudiagramme dieser Zusammenhänge (siehe Abbildung 7.3), fällt auf, dass der deutlich positive Zusammenhang für die expliziten Gedächtnisleistungen durch eine Probandin verursacht wird, die als Ausreißerin zu charakterisieren ist. Schließt man das Wertepaar dieser Person aus, so ergibt sich eine wesentlich geringere lineare Korrelation von $r=.38$, die das Signifikanzniveau von 5% verfehlt ($p>.10$). Die Werte des Ausreißers wurden von allen weiteren Analysen ausgeschlossen.

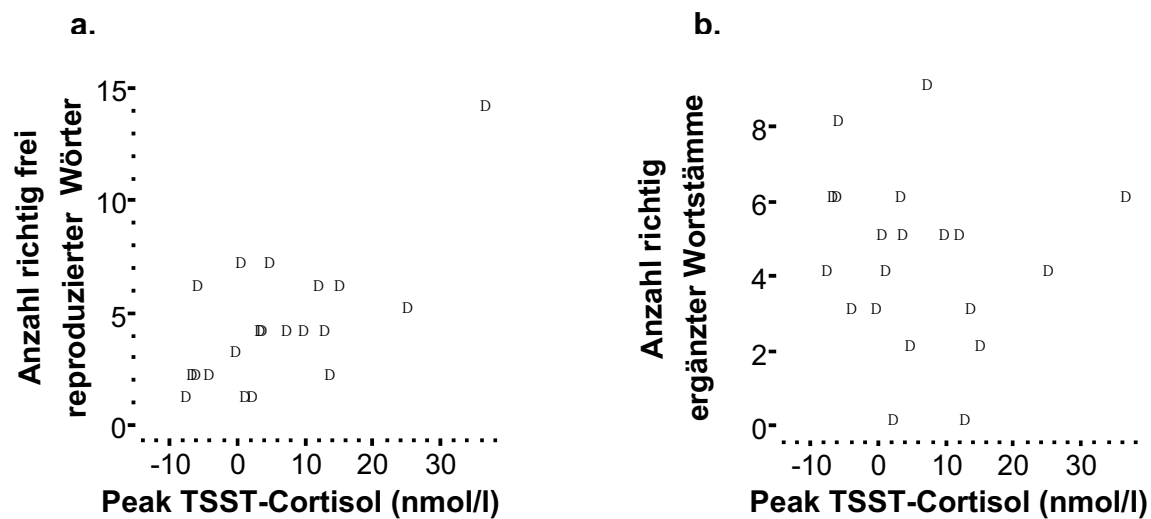


Abbildung 7.3: Korrelation zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion und (a.) expliziten und (b.) impliziten Gedächtnisleistungen; Streudiagramme für Probanden des TSST (n=20)

7.3.5. Post-hoc Gruppenvergleich: High-responder vs. Low-responder

Aufgrund der recht hohen Varianz innerhalb der beiden Versuchsgruppen (s.o.) hinsichtlich der Cortisolsekretion wurden Untergruppen von High- und

Low-respondern durch Mediansplitt gewonnen und diese hinsichtlich Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen miteinander verglichen. Zur inferenzstatistischen Absicherung der deskriptiven Daten (siehe Abbildung 7.4), wurde eine 2-faktorielle ANOVA (Bedingung x Response) mit dem relativen Peak der Cortisolreaktion (Berechnung s.o.) als abhängiger Variable gerechnet. Es ergaben sich bedeutsame Haupteffekte der Faktoren Bedingung ($F_{1,27}=7.56$; $p<.05$; $\xi^2=.22$) und Response ($F_{1,27}=30.98$; $p<.001$; $\xi^2=.53$), ebenso eine signifikante Wechselwirkung beider Faktoren ($F_{1,27}=6.55$; $p<.05$; $\xi^2=.20$).

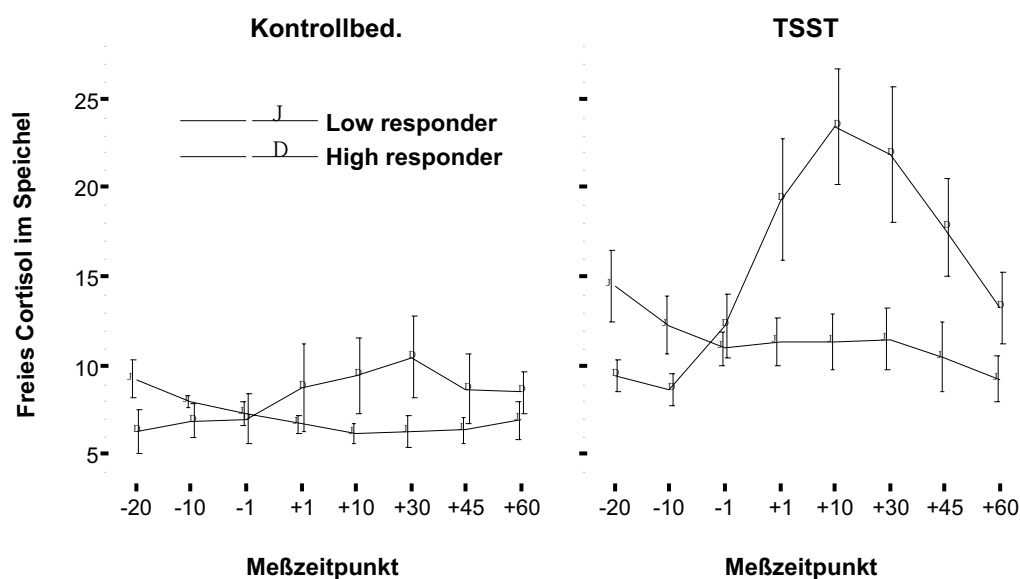


Abbildung 7.4: Speichelcortisolverläufe für die Gruppen Kontrollbedingung (n=12) und TSST (n=20), welche durch einen Median-Splitt in High-responder (n=6 bzw. n=9) und Low-responder (n=6 bzw. n=10) geteilt wurden.

Des weiteren wurde ein Gruppenvergleich sowohl für explizite als auch implizite Gedächtnisleistungen vorgenommen. Die deskriptiven Daten weisen darauf hin, dass die High-responder beider Versuchsbedingungen deutlich bessere Gedächtnisleistungen aufwiesen, und dies ausschließlich für das explizite Gedächtnis (siehe Abbildung 7.5).

Dieser Eindruck konnte inferenzstatistisch mittels zwei getrennter 2-faktorieller ANOVAs (Bedingung x Response) bestätigt werden. Für die expliziten Gedächtnisleistungen konnte ein bedeutsamer Haupteffekt des Faktors Response ermittelt werden ($F_{1,27}=6.34$; $p<.05$; $\xi^2=.19$), jedoch weder ein Haupteffekt für die Versuchsbedingung ($F_{1,27}<1$; $p>.70$) noch für die Wechselwir-

kung beider Faktoren ($F_{1,27} < 1$; $p > .40$). Für die impliziten Gedächtnisleistungen ergaben sich überhaupt keine Effekte (alle $F_{1,27} < 1$; alle $p > .70$).

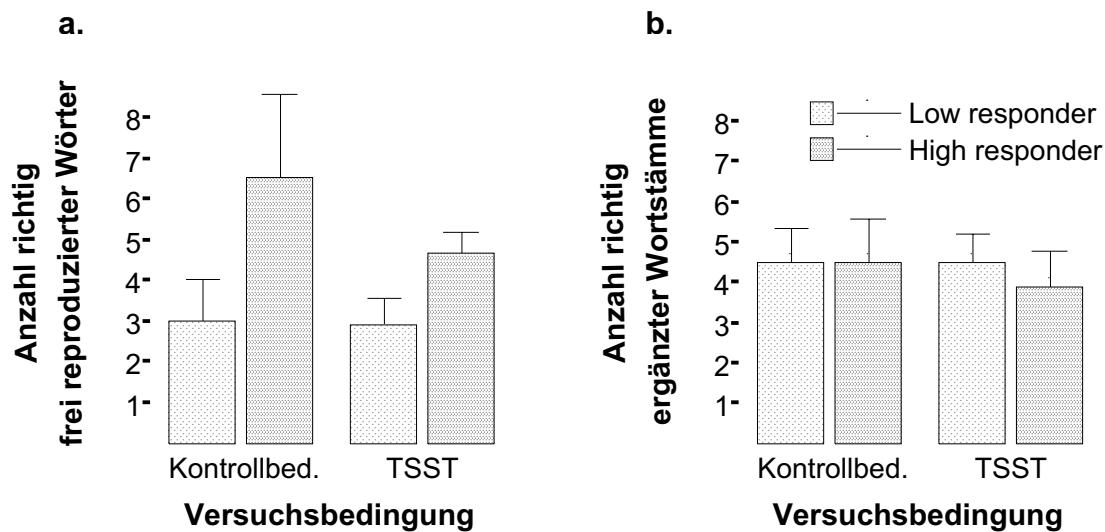


Abbildung 7.5: (a.) Explizite und (b.) implizite Gedächtnisleistungen für High- und Low-responder in TSST (n=9 vs. n=10) und Kontrollbedingung (n=6 vs. n=6)

7.4. Diskussion

Zusammengefasst betrachtet konnten die von Kirschbaum und Mitarbeitern gezeigten negativen Effekte eines erhöhten Cortisolspiegels (Kirschbaum et al., 1996b) mit Hilfe eines moderaten Laborstressors nicht repliziert werden. Demgegenüber zeigte sich eher eine Steigerung der expliziten Gedächtnisleistungen in der Subgruppe der Probanden, die eine deutliche Cortisolreaktion zeigten (High-responder). Keine solchen Effekte konnten für implizite Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden.

Für die fehlenden Effekte des Laborstressors im Hinblick auf die expliziten Gedächtnisleistungen gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Es ist denkbar, dass die durchschnittliche Cortisolreaktion aufgrund des Laborstressors zu gering ausfiel, um nachweisbare Effekte auf das Gedächtnis zu haben. Im Vergleich zu den Cortisolkonzentrationen, die in pharmakologischen Studien erreicht werden (4-5-fache Erhöhungen sind keine Seltenheit) nimmt sich eine mittlere Cortisolerhöhung um 7 nmol/l in der vorliegenden Untersuchung in der Tat relativ bescheiden aus. Selbst wenn man die High-responder im TSST gesondert betrachtet – diese zeigen immerhin eine Verdopplung

der Cortisolkonzentration aufgrund des Laborstressors, bleiben die erwarteten negativen Effekte auf die expliziten Gedächtnisleistungen aus; im Gegenteil verglichen mit den Low-respondern zeigen die High-responder höhere Gedächtnisleistungen. Der umgekehrt u-förmige Zusammenhang zwischen Konzentration an zirkulierenden GC und kognitiven Funktionen ist mehrfach im Tiermodell nachgewiesen worden (Diamond et al., 1992). Diesen Studien zufolge gibt es offenbar einen für kognitive Funktionen optimalen Bereich von GC-Konzentrationen. Es ist darum denkbar, dass die hier berichteten stressinduzierten Cortisolkonzentrationen in diesem Bereich streuen.

Eine weitere Erklärung ergibt sich aus der möglichen differentiellen Wirkung von GC auf die verschiedenen Gedächtnisphasen. De Quervain und Mitarbeiter konnten in einer pharmakologischen Studie zeigen, dass lediglich die Abrufungsphase sensitiv für die negativen Effekte von GC zu sein scheint (de Quervain et al., 2000). In der vorliegenden Studie lagen die Phasen zeitlich nicht soweit voneinander, dass die Effekte zu trennen wären. Die Abrufung der Gedächtnisinhalte fand wenige Minuten nach der Akquisition der Inhalte statt, sehr wahrscheinlich unter dem Einfluss einer vergleichbaren Cortisolkonzentration wie die Akquisition.

Weiterhin ist denkbar, dass der hier verwendete explizite Gedächtnistest nicht ausschließlich hippocampal vermittelte Gedächtnisfunktionen repräsentiert. Zahlreiche Experimente im Tiermodell deuten darauf hin, dass hippocampale Strukturen die essentielle Hirnregion sind, die den Effekt von GC auf kognitive Funktionen vermitteln (Joels, 2001; McEwen, 1997; Squire, 1992). Für Gedächtnistests mit sehr kurzem Retentionsintervall von wenigen Minuten (wie im vorliegenden Fall) kann die Konfundierung mit Funktionen des Arbeitsgedächtnisses nicht ausgeschlossen werden. Das Arbeitsgedächtnis ist wahrscheinlich hauptsächlich über Strukturen des präfrontalen Cortex vermittelt und wahrscheinlich relativ unabhängig von hippocampalen Strukturen (Robbins, 2000). In neueren Studien wurden jedoch auch negative Effekte von exogenen GC auf das Arbeitsgedächtnis nachgewiesen (Lupien et al., 1999). Zudem konnte beim Primaten im Gegensatz zum Nager eine hohe Konzentration an Steroidrezeptoren im präfrontalen Cortex nachgewiesen werden (Sanchez, Young, Plotsky, & Insel, 2000), so dass auch Effekte von GC auf das Arbeitsgedächtnis möglich sind.

Zunächst schwer einzuordnen ist der Haupteffekt der Cortisolreaktion: Unabhängig von der Versuchsbedingung (Kontroll- vs. Stressbedingung) zeigen die Probanden mit einer relativ hohen Cortisolsekretion bessere Leistungen als die Probanden, die eine relativ geringe Cortisolreaktion aufweisen. Damit

übereinstimmend konnte eine tendenziell positive Korrelation zwischen Cortisolreaktion und expliziten Gedächtnisleistungen aufgezeigt werden. Dies steht in direktem Widerspruch zu den negativen Effekten von GC, die sonst in der Literatur berichtet sind (s.o.). Möglicherweise ist dieser Effekt Resultat weiterer mit der Cortisolreaktion konfundierter Variablen.

In diesem Zusammenhang kommen sowohl psychologische als auch weitere endokrinologische Faktoren in Frage. Auf psychologischer Seite könnten zum Beispiel motivationale Aspekte eine wesentliche Rolle spielen. Denkbar ist zum Beispiel, dass Probanden, die eine hohe Cortisolreaktion zeigen (unabhängig von der Versuchsbedingung) sowohl der Stressor (bzw. die Kontrollaufgabe) als auch das gesamte Setting (inkl. Gedächtnistest) ein höhere persönliche Valenz besitzen, und damit die Aufgaben des Gedächtnistests mit erhöhter Motivation bearbeiten (vgl. Atkinson, 1974). Da im vorliegenden Experiment keine dieser Variablen erhoben wurde, bleiben diese Überlegungen zwar spekulativ, erscheinen aber einer weiteren Überprüfung würdig.

Auf endokrinologischer Seite sind Effekte weiterer stress-sensitiver Hormonsysteme anzunehmen. Neben der Aktivierung der HPA-Achse triggert Stress vor allem die Ausschüttung von zentralnervösen und peripheren Katecholaminen im SNS (s.o.). Die Aktivierung adrenerger Rezeptoren (zentralnervös und peripher) hat im Humanbereich in der Mehrzahl der Studien einen positiven Effekt auf das Gedächtnis (O'Carroll et al., 1999b; Reist, Duffy, Fujimoto, & Cahill, 2001; Soetens et al., 1995; Soetens et al., 1993). Insofern ist denkbar, dass im vorliegenden Experiment die Aktivierung des SNS durch den Stressor einen positiven Effekt auf die Gedächtnisleistungen hat. In der Folge könnten sich positive und negative Effekte ausgleichen oder zumindest vermindern haben. Diese Annahme ist zwar ebenfalls spekulativ, da im vorliegenden Experiment keine Variablen der adrenergen Aktivierung gemessen wurden, eine erste Exploration dieser Annahme mit Hilfe des hier verwendeten Stressparadigmas kann jedoch prinzipiell durch die Erhebung von Indikatoren der adrenergen Aktivierung erfolgen (vgl. Experiment 2 und 3).

Nicht verschwiegen werden sollen methodische Schwächen der vorliegenden Untersuchung. Zunächst seien Charakteristika der untersuchten Probandenstichprobe (in der Mehrzahl postmenopausale Frauen) genannt. Einfache Geschlechtseffekte auf Aktivität und Reaktivität der HPA-Achse wurden mehrfach berichtet z.B. (Kirschbaum et al., 1999), ebenso wie moderierende Effekte des Geschlechts auf den Zusammenhang zwischen Cortisolsekretion und Gedächtnis (Wolf et al., 2001). Möglicherweise ist der Geschlechtseffekt

über die modulatorische Wirkung weiblicher Sexualhormone, v.a. der Östrogene vermittelt. Für Östrogene sind ebenfalls kognitive Wirkungen bekannt – neben vielfältigen Wirkungen, die im Tiermodell nachgewiesen werden konnten (McEwen & Alves, 1999), hat die akute Östrogengabe offenbar einen positiven Effekt auf das verbale Gedächtnis (Kampen & Sherwin, 1994; Sherwin, 1994). Da die Mehrzahl der Frauen keinen regelmäßigen Zyklus mehr hatte und Frauen mit Östrogensubstitutionstherapie von der Studie ausgeschlossen waren, sind Effekte zirkulierender Östrogene eher unwahrscheinlich. Dennoch kann ein moderierender Effekt anderer menopausal bedingter Veränderungen in anderen Hormonsystemen (Follikelstimulierendes Hormon, Luteinisierendes Hormon, Progesteron, u.a.) nicht ausgeschlossen werden. Auf keinen Fall können die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung auf Männer und junge Frauen generalisiert werden, da diese sich in endokrinologischer Hinsicht deutlich von der hier beschriebenen Stichprobe unterscheiden.

Zusammenfassend betrachtet konnte kein negativer Effekt der stressinduzierten Cortisolsekretion nachgewiesen werden. Die Ergebnisse weisen eher darauf hin, dass unter bestimmten Umständen (welche in weiteren Untersuchungen näher beleuchtet werden sollten) akuter Stress bzw. die damit verbundene erhöhte Cortisolausschüttung einen positiven Effekt auf das explizite Gedächtnis haben kann.

8. Experiment 2: Differentielle Effekte von akutem Stress auf Akquisition, Retention und Abrufung des expliziten Gedächtnisses²

8.1. Einleitung

Die inzwischen erschienenen Ergebnisse der Arbeitsgruppe um De Quervain, deuten darauf hin, dass die Phasen der Gedächtnisbildung unterschiedlich vulnerabel für den negativen Einfluss von Cortisol sowohl beim Menschen als auch beim Nager sind (de Quervain et al., 1998; de Quervain et al., 2000). Wie schon angedeutet, könnte dies auch eine Erklärung für die fehlenden globalen Effekte in Experiment 1 sein. Einige Humanstudien konnten den aus dem Tiermodell bekannten gedächtnisfördernden Effekt adrenerger Aktivierung in den vergangenen Jahren bestätigen (O'Carroll et al., 1999b; Reist et al., 2001; Soetens et al., 1995; Soetens et al., 1993). Somit besteht die Möglichkeit, dass unter akutem Stress die vermehrte endogene Sekretion von Katecholaminen und die Aktivierung zentralnervöser adrenerger Mechanismen einen positiven Einfluss auf die Gedächtnisbildung haben. Dies könnte ebenfalls die widersprüchlichen Ergebnisse des ersten Experimentes erklären.

In Experiment 2 wurde darum der Versuch unternommen, die Effekte von akutem Stress auf die verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung nachzuweisen. Dazu wurden vier Gruppen (vor dem Lernen, nach dem Lernen, vor der Abrufung, kein Stress) zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung einem Laborstressor ausgesetzt und hinsichtlich verschiedener Maße expliziter Gedächtnisleistung verglichen. Zur Validierung der Stressexposition wurde Speichelcortisol, Herzrate (HR) und Atemfrequenz erfasst. Die Erhebung von HR und Atemfrequenz sollte eine erste Abschätzung des Zusammenhangs zwischen adrenerger Aktivierung und Gedächtnisleistungen erlauben.

² In Teilen als Poster präsentiert auf dem *60th Annual Scientific Meeting* der *American Psychosomatic Society* (Domes, Heinrichs, Reichwald & Hautzinger, 2002b)

In Anlehnung an die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um De Quervain (de Quervain et al., 1998; de Quervain et al., 2000) erwarteten wir negative Effekte von akutem Stress vor der Abrufung der Gedächtnisinhalte. Kein solcher Effekt sollte sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe vor dem Lernen oder nach dem Lernen zeigen lassen. Zudem wurde angenommen, dass sich für die Cortisolreaktion aufgrund des Stressors ein deutlich negativer Zusammenhang mit den Gedächtnisleistungen zeigen lässt; dies ebenfalls ausschließlich für die Gruppe der vor dem Abrufen der Inhalte gestressten Probanden. Schließlich war eine Hypothese, dass ein positiver Zusammenhang zwischen kardialer Stressreaktion (Herzrate) als Marker adrenerger Aktivierung und den Gedächtnisleistungen besteht.

8.2. Methoden

8.2.1. Stichprobe

Die Teilnehmerinnen am zweiten Experiment waren Studierende im Grundstudium im Fach Psychologie an der Universität Tübingen, die über Ausgänge rekrutiert wurden. Alle Interessentinnen wurden mündlich über den Sinn und Ablauf der Untersuchung im Rahmen eines telefonischen Erstkontaktes aufgeklärt und gaben vor Beginn des Experimentes ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Mit Hilfe eines Telefonscreenings wurden Frauen mit weniger als 6 Monate zurückliegenden schweren somatischen Erkrankungen oder psychischen Störungen der Achse-I (DSM-IV) von der Teilnahme ausgeschlossen. Ebenso wurden Frauen mit endokrinen Erkrankungen, hormoneller Medikation (einschließlich Östrogensubstitution), aktueller oder weniger als 12 Monate zurückliegender Schwangerschaft (inkl. Stillzeit) und psychoaktiver Medikation ausgeschlossen.

Insgesamt nahmen 57 Frauen mit einem mittleren Alter von 25.6 (±6.9) Jahren teil. Alle Teilnehmerinnen hatten Abitur und befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Studium. Die demographischen Merkmale für die Teilstichproben finden sich in Tabelle 8.1 (Ergebnisse). Nach eigenen Angaben hatten alle Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchungen einen regelmäßigen Zyklus. Etwa ein Drittel der Frauen nahm hormonelle Kontrazeptiva. Neun Frauen gaben an, 5-10 Zigaretten pro Tag zu rauchen, während die übrigen Frauen Nichtraucherinnen waren.

Die Teilnehmerinnen wurden zufällig einer von vier Versuchsbedingungen zugewiesen.

8.2.2. Psychosozialer Stressor

Als psychosozialer Stressor wurde das schon beschriebene Protokoll des „Trier Social Stress Test“ – TSST eingesetzt (siehe Experiment 1). Im Gegensatz zum ersten Experiment wurde die freie Rede und die Kopfrechenaufgabe direkt vor einem zweiköpfigen „Komitee“ durchgeführt. Als Kontrollbedingung mussten die Probanden in der Zeit warten und hatten die Aufgabe, „Denksportaufgaben“ zu lösen. Von einer reinen Wartebedingung wurde abgesehen, da bei reinem Warten willentliches Memorieren der gelernten Wörter nicht zu kontrollieren gewesen wäre.

8.2.3. Speichelcortisol

Zur Messung der stressinduzierten Cortisolreaktion wurden am ersten Tag zu vier Zeitpunkten Speichelproben erhoben, am zweiten Tag zu drei Zeitpunkten: Zwei vor Beginn des TSST (Baseline), jeweils eine Speichelprobe 10 min. nach Ende des TSST, direkt vor bzw. nach dem Gedächtnistest. Speichelproben wurden an beiden Tagen der Untersuchung (siehe unten) genommen. Die biochemische Auswertung erfolgte analog zu Experiment 1.

8.2.4. Herzrate

Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde mit einem portablen Mehrkanalverstärker mit integriertem A/D-Wandler für Biosignale (Physiologger, Fa. Mednatic, München) aufgezeichnet. Die Aufzeichnung des EKGs erfolgte mittels Brustwandableitung. Einmal-Ag/AgCl-Elektroden wurden hierfür bipolar an den unteren Rippenbogen angebracht. Die Erdungselektrode wurde auf der Sternumspitze platziert. Aufgezeichnet wurde mit einem Hochpassfilter von 0.2 Hz und einem Tiefpassfilter von 100Hz. Die Samplingfrequenz betrug 200 Hz. Die beat-to-beat Herzfrequenz wurde aus dem Roh-EKG mit Hilfe eines PCs aus den R-R-Latenzen berechnet; dies erlaubt eine genauere und häufig artefaktfreiere Erfassung der Herzfrequenz als die Messung des peripheren Pulses an Hand oder Ohr (vgl. Fahrenberg, 2001).

Zur quantitativen Auswertung wurden die einzelnen Werte der Artefaktbereinigten Messreihen über Zeiträume von jeweils 10 Minuten gemittelt, beginnend nach der Habituation. Es wurde die erste und letzte Minute jeden Intervalls ausgeschlossen, um Effekte körperlicher Anstrengung (Wechsel des Versuchsraums) auszuschließen. Somit ergaben sich am ersten Tag neun und am zweiten Tag fünf Messintervalle.

Aufgrund technischer Probleme bzw. zu vieler Artefakte konnten die Messungen zweier Probanden (jeweils ein Proband in der Bedingung „Stress vor nach Lernen und vor Abrufung“) nicht verwendet werden.

8.2.5. Gedächtnistest

Als abhängige Variablen wurden die Leistungen des verbal-deklarativen Langzeitgedächtnisses sowohl in der freien Erinnerung („free recall“) als auch als Wiedererkennensleistung („recognition“) operationalisiert.

Die Probanden erhielten am ersten Tag der Untersuchung eine Serie von 60 Substantiven in zufälliger Reihenfolge mit Hilfe eines Computers für jeweils 4 Sekunden dargeboten (Akquisition). Das Interstimulusintervall beträgt 1 Sekunde. Die Probandinnen wurden instruiert, sich möglichst viele der Wörter einzuprägen für eine spätere Abrufung. Am zweiten Tag, etwa 24 Stunden nach Darbietung der Wortliste wurden die Probandinnen gebeten, möglichst viele der am Tag zuvor gelernten Wörter zu erinnern und diese frei zu reproduzieren (free recall). Danach erhielten die Probanden 60 Substantiven auf einem Computerbildschirm dargeboten, davon waren 30 zufällig aus den zuvor gelernten Wörtern ausgewählt („alt“), 30 Wörter waren „neu“. Die Probanden wurden gebeten, zu entscheiden und möglichst schnell durch Tastendruck anzugeben, ob das jeweilige Wort „neu“ oder „alt“ war. Nach der Entscheidung wurde mit einer Latenz 1000ms das nächste Wort dargeboten. Aufgezeichnet wurden korrekte und falsche Antworten und die Antwortlatenzen bzw. Reaktionszeiten.

Zur Quantifizierung der Wiedererkennensleistung wurde der Sensitivitätsindex P_r berechnet, welcher die relative Häufigkeit korrekten Antworten auf alte Items („hit rate“) abzüglich der relativen Häufigkeit von falschen Ja-Antworten auf neue Items („false alarm rate“) wiedergibt (Buchner & Wippich, 2000). Hinweise zum zugrunde liegende Messmodell (Two-high threshold model) finden sich bei (Snodgrass & Corwin, 1988). Die Reaktionszeiten

wurden über die korrekten Antworten auf alte Items („hits“ und „correct rejections“) gemittelt (vgl. Lupien et al., 2002).

8.2.6. Ablauf

Der Versuch fand an zwei aufeinander folgenden Tagen statt (siehe Abbildung 8.1.). Die Terminabsprache erfolgte telefonisch und die Teilnehmerinnen wurden bei dieser Gelegenheit gebeten, auf den Konsum von Tabak, Alkohol, koffeinhaltigen Getränken, säurehaltigen Getränken und größere Mahlzeiten mindestens zwei Stunden vor dem Versuch zu verzichten. Ebenso wurden sie gebeten, größere Anstrengungen (Sport, schwere Arbeit) zu vermeiden.

Nach Ankunft im Labor wurden die Probandinnen gebeten, die Einverständniserklärung und den demographischen Fragebogen auszufüllen. Zusammen mit dem Anlegen der Elektroden für die peripherphysiologischen Messungen ergab sich eine Habituationszeit von 25 Minuten. Die Probandinnen erhielten nach der Habituationszeit die erste Speichelprobe (S1/-20 min.) und nach weiteren 10 Minuten Wartezeit die zweite Speichelprobe (S2/-10 min.). Danach wurde innerhalb der nächsten 30 Minuten der TSST durchgeführt bzw. gewartet. Im Anschluss nach einer dritten Speichelprobe (S3/+20 min.) wurden die Wörter gelernt. Nach einer weiteren Wartezeit von 30 Minuten bzw. dem TSST wurde eine weitere Speichelprobe (S4/+50 Minuten) genommen. Der Versuchsablauf am zweiten Tag war analog zum ersten Tag aufgebaut. Hier wurde nach Vorbereitung und Wartezeit ebenfalls innerhalb von 30 Minuten TSST oder Wartezeit absolviert. Danach fand die Abrufung der Wortliste statt. Es wurden am zweiten Tag zwei Speichelproben vor dem TSST bzw. Wartezeit genommen (S5/-20 min. und S6/-10 min.) und eine direkt vor der Abrufung der Gedächtnisinhalte (S7/+20 min.). Insgesamt betrug die Dauer des Experimentes am ersten Tag 110 Minuten. Am zweiten Tag etwa 70 Minuten. Die Teilnehmerinnen erhielten Versuchspersonenstunden im Rahmen ihres Psychologiestudiums bescheinigt.

8.2.7. Auswertung

Die stressinduzierte Cortisolreaktion (Cortisolreaktion) wurde als relativer Peak durch Subtraktion der Baseline (arithmetisches Mittel der beiden prä-Stress-Werte) vom entsprechenden post-Stress-Wert berechnet.

Bedingung

Tag 1

Kontrollgruppe	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Wartezeit	
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Antizipation	TSST	Wartezeit	
Vor Lernen	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Wartezeit	
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Antizipation	Wartezeit
Nach Lernen	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Wartezeit	
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Antizipation	Wartezeit
Vor Abrufung	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Wartezeit	
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Lernen	Antizipation	Wartezeit
Speichelprobe	á	á	á	á	á	á
	S1	S2	S3	S4		
Dauer	15 min.	10 min.	30 min.	5 min.	30 min.	10 min.

Tag 2

Kontrollgruppe	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
Vor Lernen	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
Nach Lernen	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
Vor Abrufung	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
	Anlegen der Messgeräte	Wartezeit	Wartezeit	Wartezeit	Abrufung
Speichelprobe	á	á	á	á	á
	S5	S6	S7		
Dauer	15 min.	10 min.	30 min.	30 min.	10 min.

Abbildung 8.1: Versuchsablauf für die verschiedenen Versuchsbedingungen in Experiment 2

Entsprechend wurde die Herzraten-Reaktion (HR-Reaktion) durch Subtraktion der mittleren Herzrate während des prä-Stress-Intervalls von der mittleren Herzrate während des TSST/KB berechnet. Der Einfluss demographischer und endokrinologisch relevanter Variablen auf die Cortisolsekretion wurde mit Hilfe multipler Regressionsanalysen überprüft. Gruppenunterschiede wurden mit ein- bzw. mehrfaktoriellen Varianzanalysen auf statistische Signifikanz überprüft. A-priori Unterschiede zwischen den Teilstichproben wurden mit Hilfe multipler t-Tests mit Bonferoni-Korrektur überprüft. Generell wurde bei multiplen Tests (z.B. Einzelvergleichen) das Signifikanzniveau von 5% durch Bonferoni-Korrektur angepasst. Bei fehlender Sphärität für messwiederholte Faktoren wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen. Alle Daten wurden mit SPSS für Windows (Version 11.0) ausgewertet.

8.3. Ergebnisse

8.3.1. Demographische Unterschiede zwischen den Teilstichproben

Unterschiede zwischen den Gruppen in den verschiedenen Versuchsbedingungen hinsichtlich demographischer Daten finden sich in Tabelle 8.2. Weder hinsichtlich Alter noch für die Anzahl an Raucherinnen und Pillengebraucherinnen (OC) konnten bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden, wenn auch die Teilnehmer der Gruppe TSST vor dem Lernen tendenziell etwas älter waren.

Tabelle 8.1: Demographische Daten der Teilstichproben in Experiment 2

Variable	Versuchsbedingung (Zeitpunkt des Stressors)								Statistischer Test ANOVA
	Vor Lernen (n=14)		Nach Lernen (n=15)		Vor Abruf (n=14)		Kontrollbed. (n=14)		
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD	
Alter	28.71	9.22	24.47	4.30	25.93	7.29	22.36	4.22	$F_{3,53}=2.31$, ns
	Anzahl		Anzahl		Anzahl		Anzahl		Chi-Quadrat
Raucher (n)	3/14		3/15		2/14		1/14		$\theta^2_{df=3}=1.5$, ns
OC (n)	4/14		5/15		1/14		5/14		$\theta^2_{df=3}=3.8$, ns

8.3.2. Stressinduzierte Cortisolsekretion und Änderung der Herzrate

Zur Überprüfung, ob die Exposition des Stressors zu den verschiedenen Zeitpunkten zu messbaren Cortisolanstiegen geführt hat, und dies ausschließlich in der entsprechenden Gruppe, wurde die absolute Cortisolreaktion in den verschiedenen Phasen des Versuchsablauf für die vier Versuchsgruppen aufgetragen (siehe Abbildung 8.5). Eine zweifaktorielle ANOVA (Bedingung x Messzeitpunkt) bestätigt den deskriptiven Eindruck – keiner der Haupteffekte erreicht das Signifikanzniveau (beide $p > .30$), die Wechselwirkung hingegen ist statistisch bedeutsam ($F_{6,98}=6.00$; $p < .001$; $\xi^2=.27$). Zusammengefasst zeigte sich erwartungsgemäß, dass ausschließlich in den Gruppen, die dem TSST ausgesetzt waren im Mittel messbare Cortisolanstiege zu verzeichnen waren. Der absolute Cortisolanstieg war in der Gruppe, die vor der Abrufung den TSST absolvierten nahezu doppelt so hoch wie in den beiden anderen Experimentalgruppen.

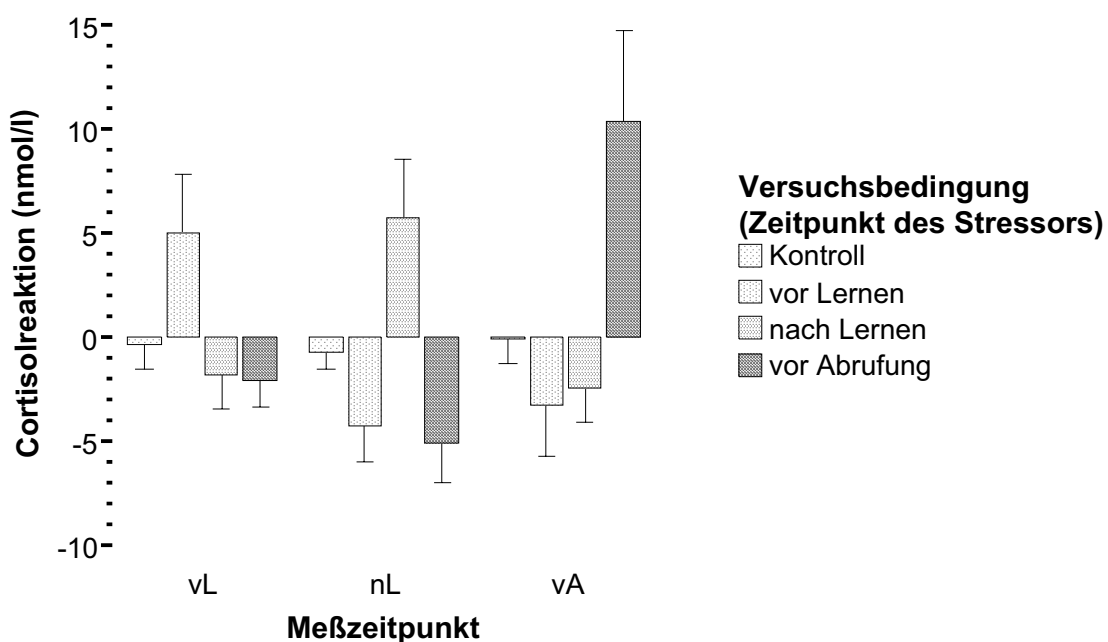


Abbildung 8.2: Cortisolreaktion (post-Wert der entsprechenden Phase abzüglich prä-Wert) für die Versuchsbedingungen zu den verschiedenen Zeitpunkten im Versuchsablauf. vL=Stress vor Lernen; nL=Stress nach Lernen; vA=Stress vor Abrufung

Zudem wurden zwei einfaktorielle ANOVA für den Gruppenunterschied hinsichtlich der basalen Cortisolwerte und der Cortisolreaktionen gerechnet. Sowohl für die basalen Cortisolwerte als auch die Cortisolreaktion ergab sich

kein signifikanter Gruppenunterschied (beide $F < 1$; $p > .70$). Die deskriptiven Daten finden sich in Tabelle (8.3).

Tabelle 8.2: Basale Cortisolwerte und stressinduzierte Cortisolreaktionen für die Teilstichproben

Variable	Versuchsbedingung (Zeitpunkt des Stressors)							
	Vor Lernen (n=14)		Nach Lernen (n=15)		Vor Abruf (n=13)		Kontrollbed. (n=14)	
	m	SD	m	SD	M	SD	m	SD
Basales Cortisol	13,60	6,28	14,65	10,25	12,35	8,32	11,55	8,69
Cortisolpeak	5,01	10,54	5,75	10,68	10,34	16,52	---	---

* für die Kontrollbedingung wurde kein Peak-Wert bestimmt

Die Cortisolreaktion war in der Gruppe, die vor der Abrufung gestresst wurde deutlich größer (84 %), als in den beiden anderen Experimentalgruppen (37% bzw. 40%). Zudem war innerhalb der Gruppen eine hohe Varianz sowohl hinsichtlich der basalen Cortisolkonzentrationen als auch der stressinduzierten Erhöhung zu beobachten. Die Verläufe der Herzrate (mittlere Herzrate der Messintervalle) in den Versuchsgruppen sind über die beiden Versuchstage in Abbildung 8.3 bzw. 8.4 zu finden.

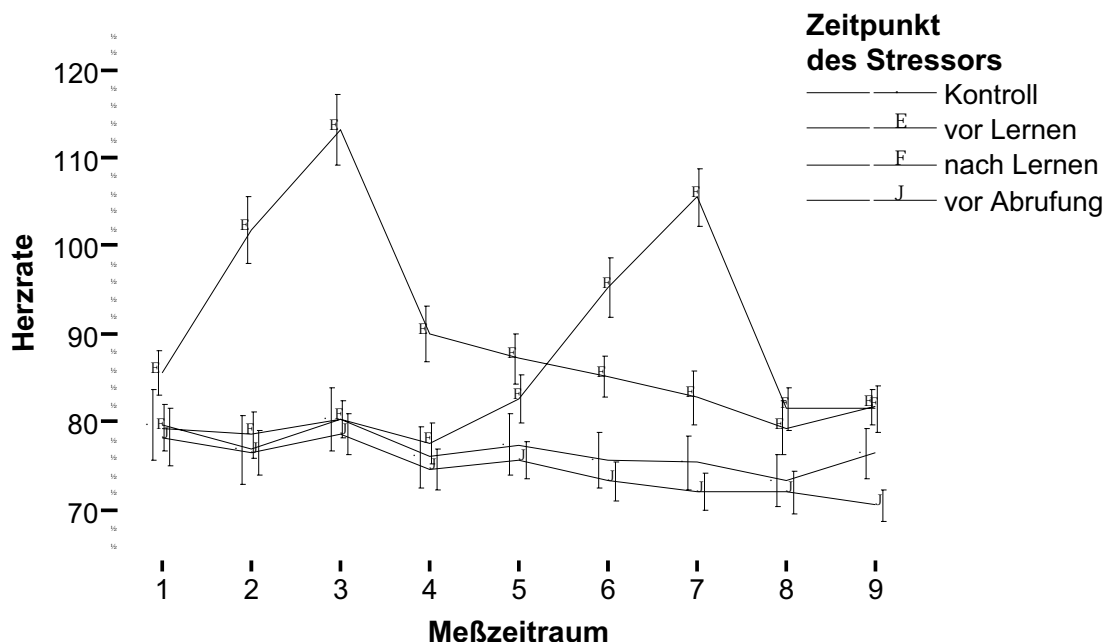


Abbildung 8.3: Stress-induzierte Reaktion der Herzrate am ersten Untersuchungstag in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (Zeitpunkt des Stressors). Für die Gruppe „Stress vor Lernen“ fand der TSST im Zeitraum 3, für die Gruppe „Stress nach Lernen“ im Zeitraum 7, gelernt wurde in allen Gruppen im Zeitraum 5.

Mittels multipler einfaktorieller ANOVA (mit Bonferoni-Korrektur des Signifikanzniveaus) wurden Gruppenunterschiede innerhalb der Messintervalle auf statistische Signifikanz geprüft. Dabei ergaben sich für die Gruppe, die vor dem Lernen den TSST absolvierte erhöhte Werte während Antizipation (Messintervall 2; $F_{3,52}=15.06$; $p<.001$), TSST (Messintervall 3; $F_{3,52}=31.18$; $p<.001$) und Wartezeit nach dem TSST (Messintervall 4; $F_{3,51}=6.58$; $p<.01$).

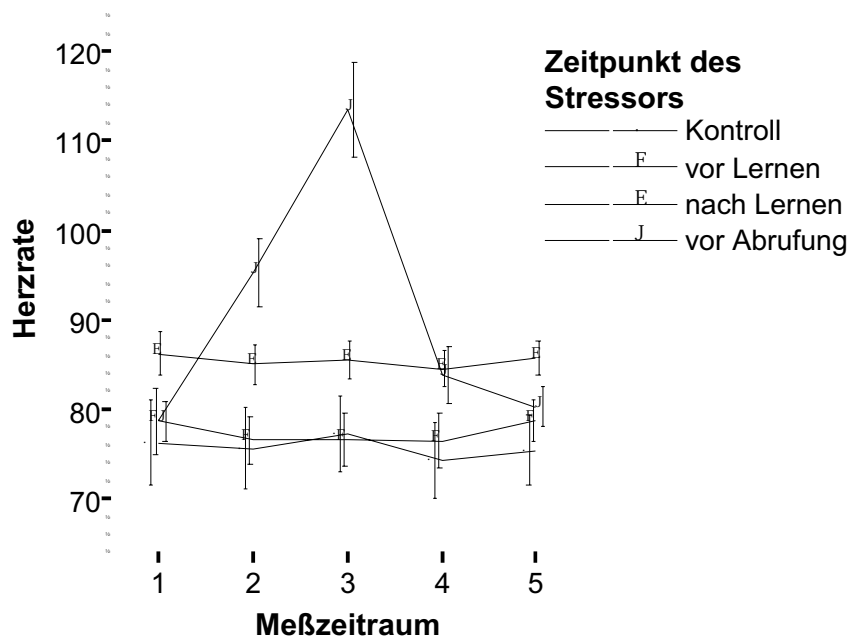


Abbildung 8.4: Stressinduzierte Reaktion der Herzrate am zweiten Untersuchungstag in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (Zeitpunkt des Stressors); die Gruppe „Stress vor Abrufung“ absolvierte den TSST im Zeitraum 3, die Abrufung fand für alle Gruppen im Zeitraum 4 statt.

Die Gruppe, welche nach dem Lernen den TSST absolvierte, zeigte erhöhte Werte während der Antizipation (Messintervall 6; $F_{3,51}=13.19$; $p<.001$) und dem TSST (Messintervall 7; $F_{3,51}=28.53$; $p<.001$). Die Probanden, die vor der Abrufung am zweiten Tag den TSST absolvierten, wiesen ebenfalls während der Antizipation (Messintervall 2; $F_{3,48}=7.55$; $p<.001$) und dem TSST (Messintervall 3; $F_{3,48}=21.35$; $p<.001$) erhöhte Werte auf. Zu allen anderen Zeitpunkten waren die Gruppenunterschiede erwartungsgemäß nicht bedeutsam.

8.3.3. Einfluss demographischer und endokrinologisch relevanter Variablen auf die Cortisolsekretion

Multiple Regressionsanalysen sowohl für basale Cortisolwerte, als auch Cortisolreaktion erbrachten keine Zusammenhänge der stressinduzierten physiologischen Reaktionen mit demographischen Variablen (Alter, Schulbildung) und endokrinologisch relevanten Variablen (BMI, Rauchen, OC).

Für demographische und endokrinologisch relevante Variablen wurden die korrelative Zusammenhänge mit den physiologischen Stressreaktionen mittels multipler Regressionsanalysen geprüft. Als Prädiktoren wurden folgende Variablen aufgenommen: Alter, Schuljahre, Orale Kontrazeptiva, Rauchen.

Für alle abhängigen Variablen (basaler Wert und relativer Peak von Cortisol, Atemfrequenz und Herzrate) war der aufgeklärte Anteil an der Gesamtvarianz unter 10 Prozent (alle $R^2 < .10$).

8.3.4. Effekte des Laborstressors auf die Gedächtnisleistungen

Die Effekte des Laborstressors (Abbildung 8.5) in den unterschiedlichen Phasen der Gedächtnisbildung wurden mit zwei getrennten einfaktoriellem ANOVA auf statistische Signifikanz geprüft.

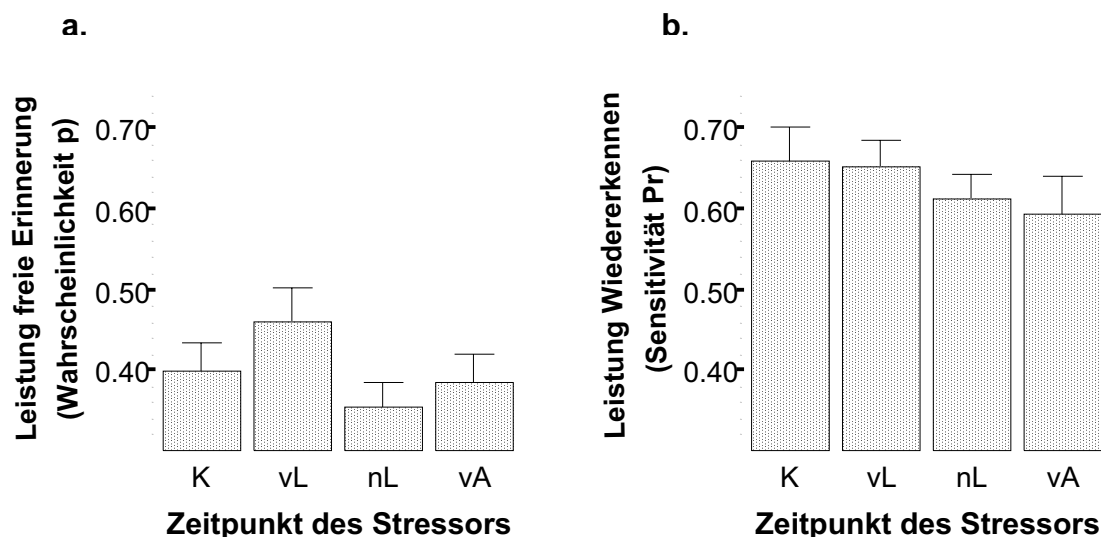


Abbildung 8.5: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf (a.) freie Erinnerung (Wahrscheinlichkeit mit der Wörter der gelernten Liste spontan reproduziert werden) und (b.) Wiedererkennen der gelernten Wortliste (Relative Häufigkeit mit der gelernte Wörter wiedererkannt werden, relativiert um die Anzahl der „false alarms“). K=Kontrollbedingung; vL=Stress vor Lernen; nL=Stress nach Lernen; vA=Stress vor Abrufung; Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

Es ergab sich weder für die freie Erinnerung ($F_{3,56}=1.61$; $p=.198$) noch für die Wiedererkennensleistung ($F_{3,56}<1$; $p>.60$) ein signifikanter Effekt der Versuchsbedingung. Somit hatte der Laborstressor unabhängig vom Zeitpunkt der Exposition keinen bedeutsamen Effekt auf die Gedächtnisleistungen. Analog dazu wurde der Effekt des Laborstressors auf die Häufigkeit der Fehler in der freien Erinnerung (Anzahl fälschlicherweise erinnelter Wörter) mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA getestet (Abbildung 8.6). Auch hier fand sich kein statistisch bedeutsamer Effekt der Versuchsbedingung ($F_{3,56}=1.74$; $p=.169$).

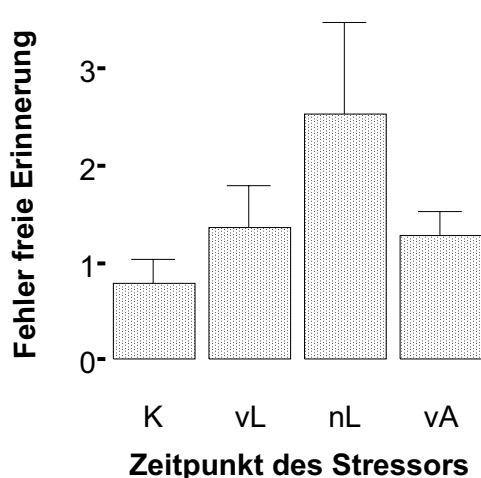


Abbildung 8.6: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf die Fehlerrate in der freien Erinnerung einer Wortliste – Abhängige Variable ist die absolute Häufigkeit, mit der „Intrusionen“ auftreten, d.h. fälschlicherweise Wörter erinnert werden, die nicht zuvor gelernt wurden. K=Kontrollbedingung; vL=Stress vor Lernen; nL=Stress nach Lernen; vA=Stress vor Abrufung; Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

Darüber hinaus wurde der Effekt des Laborstressors auf die beiden Fehlerarten in der Wiedererinnerung („false alarms“ und „misses“) betrachtet (Abbildung 8.7). Die zweifaktorielle ANOVA (Bedingung x Fehlerart) erbrachte einen bedeutsamen Haupteffekt der Fehlerart ($F_{1,53}=5.39$; $p<.05$; $\xi^2=.09$), jedoch keinen für die Versuchsbedingungen ($F_{1,53}<1$; $p>.50$) und keine Wechselwirkung ($F_{3,53}=1.91$; $p=.138$).

Betrachtet man jedoch Kontrollgruppe und die Gruppe, die vor dem Lernen den TSST absolviert hatte, isoliert, dann fällt das unterschiedliche Fehlermuster auf – während die Kontrollprobanden eher zu „misses“ neigen im Vergleich zu „false alarms“, ist das Verhältnis für Probanden, die vor dem Lernen gestresst wurden, nahezu ausgeglichen. Die entsprechende zweifaktorielle ANOVA (Gruppe x Fehlerart) bestätigt diesen Eindruck: Beide Haupteffekte sind nicht signifikant (beide $F_{1,26}<1$; $p>.30$), jedoch die Wechselwirkung ($F_{1,26}=7.26$; $p<.05$; $\xi^2=.22$).

Schließlich wurden die Versuchsgruppen hinsichtlich der Antwortlatenzen für die richtig wiedererkannten Wörter verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (K: 1567 +/- 516 ms; vL: 1474 +/- 337 ms; nL: 1373 +/- 284; vA: 1420 +/- 387 ms; $F_{3,53}=1.60$; $p>.20$).

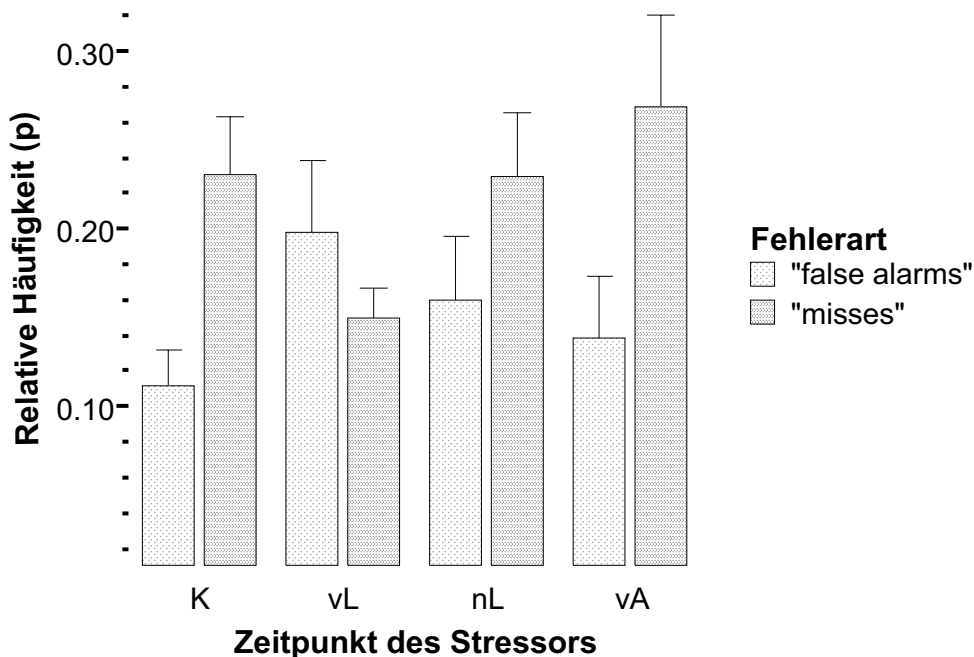


Abbildung 8.7: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf die Fehlerrate bei der Wiedererkennung – Abhängige Variable ist die relative Häufigkeit, mit der falsch positive Antworten und falsche Auslassungen auftreten. K=Kontrollbedingung; vL=Stress vor Lernen; nL=Stress nach Lernen; vA=Stress vor Abrufung; Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

8.3.5. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion, adrenerger Aktivierung und deklarativen Gedächtnisleistungen

Zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen stressinduzierter physiologischer Reaktionen und Gedächtnisleistungen wurden die Produkt-Moment-Korrelationen zwischen Cortisolreaktion (Peak Cortisol), adrenerger Reaktion (Peak HR und Peak ζ -Amylase) und den Gedächtnisleistungen (Freie Erinnerung) getrennt für die Versuchsgruppen berechnet (siehe Tabelle 8.3).

Es zeigten sich durchweg positive Korrelationen zwischen der Herzratenreaktion und den Gedächtnisleistungen, wohingegen negative Korrelationen zwischen Cortisolreaktion und Gedächtnisleistungen nachzuweisen waren. Von diesen erreichten jedoch wenige das Signifikanzniveau: Im einzelnen zeigte sich ein bedeutsamer positiver Zusammenhang zwischen der Herzratenreaktion und der Leistung beim freien Erinnern bei Stress vor dem Lernen ($r=.57$; $p<.05$) und bei Stress vor der Abrufung ($r=.54$; $p<.05$); ein signifikant negativer Zusammenhang hingegen war für die Cortisolreaktion und die Leistung beim freien Erinnern bei Stress vor dem Lernen ($r=-.52$; $p<.05$) und die Rekognitionsleistung bei Stress nach dem Lernen ($r=-.52$; $p<.05$).

Tabelle 8.3: Korrelationen zwischen Anzahl frei erinnerter bzw. wiedererkannter Wörter (Sensitivitätsindex P_T) und der stressinduzierten HR-Reaktion bzw. Cortisolreaktion für die verschiedenen Versuchsgruppen (Zeitpunkt des Stressors).

Gedächtnismaß	Physiol. Variable	Gruppe (Zeitpunkt des Stressors)		
		vor Lernen	nach Lernen	vor Abrufung
Freie Erinnerung x	Peak Cortisol	-.52[†] (n=14)	-.37 (n=15)	.03 (n=14)
	Peak HR	.57* (n=14)	.34 (n=14)	.54[†] (n=12)
Recognition (P_T) x	Peak Cortisol	-.26 (n=14)	-.52* (n=15)	-.25 (n=14)
	Peak HR	.19 (n=14)	.19 (n=14)	.23 (n=12)

[†] $p<.10$; * $p<.05$

8.4. Diskussion

In Anlehnung an die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um De Quervain (de Quervain et al., 1998; de Quervain et al., 2000) erwarteten wir negative Effekte von akutem Stress vor der Abrufung der Gedächtnisinhalte. Kein solcher Effekt sollte sich vor dem Lernen oder nach dem Lernen im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigen lassen.

Im vorliegenden Experiment konnte kein Effekt des Laborstressors auf die Erinnerungsleistungen nachgewiesen werden. Im Gruppenvergleich von Probandinnen, die vor dem Lernen, nach dem Lernen und vor der Abrufung einem Laborstressor ausgesetzt worden war mit einer unbelasteten Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich den Erinnerungsleistungen, weder in der freien Erinnerung, noch in der Rekognitionsleistung. Betrachtet man die Fehlerhäufigkeiten in freier Erinnerung und Rekognition, so konnte auch hier kein Effekt des Stressors nachgewiesen

werden. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeiten in der Rekognitionsaufgabe. Für keine der abhängigen Variablen konnte damit weder ein genereller Effekt des Stressors noch ein differentieller Effekt der beeinflussten Gedächtnisphase nachgewiesen werden. Dafür finden sich einige Erklärungsansätze, die im folgenden diskutiert werden sollen.

Allgemein stellt sich bei den berichteten nicht-signifikanten Unterschieden die Frage nach der Teststärke der vorliegenden Untersuchung. Die Gruppengröße von 14 Probandinnen entspricht etwa den in der Literatur berichteten Stichprobengrößen (de Quervain et al., 2000; Wolf et al., 2002a; Wolf & Kirschbaum, in press). Es ist jedoch zu bedenken, dass die pharmakologisch induzierten Cortisolkonzentrationen weit über denen liegen, die durch einen moderaten Stressor erzielt werden, so dass auch auf seiten der Gedächtnisleistungen mit geringeren Effekten zu rechnen ist. Insofern erscheint die Teststärke der hier beschriebenen und anderer Untersuchungen (Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2002b) als zu gering, um mögliche kleinere Effekte aufdecken zu können.

Zunächst sind Besonderheiten der rein weiblichen Untersuchungsstichprobe in Erwägung zu ziehen. Bekannt sind heute Einflüsse der Zyklusphase sowohl auf die Cortisolreaktivität (Kirschbaum & Hellhammer, 1999) als auch auf die kognitiven Leistungen (Sherwin, 1994). Frauen zeigen eine verminderte Cortisolreaktivität während der präovulatorischen Phase, verglichen mit der Lutealphase des Zyklus und verglichen mit männlichen Probanden (Kirschbaum et al., 1995a; Kirschbaum et al., 1999; Kirschbaum et al., 1995b). Obwohl in der vorliegenden Untersuchung die Probandinnen, die den TSST vor dem Abrufen absolviert hatten eine deutlich größere Cortisolreaktion zeigten als die anderen gestressten Gruppen, war hinsichtlich der Zyklusphase eine Gleichverteilung über die Gruppen festzustellen. Ebenso waren keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Anzahl der Frauen, welche orale Verhütungsmittel gebrauchten, festzustellen. Darüber hinaus konnte kein allgemeiner Zusammenhang zwischen der Zyklusphase und der Cortisolreaktion festgestellt werden. Es scheint daher eher unwahrscheinlich, dass Zyklus- bzw. Medikationsbedingte Veränderungen des Östrogenhaushaltes eine wesentliche Erklärung für die fehlenden Effekte des Stressors auf die Gedächtnisleistungen darstellen. Dennoch kann die relativ hohe Intragruppenvarianz (in der Cortisolreaktivität und den Gedächtnisleistungen) möglicherweise auf die relative Heterogenität der Gruppen hinsichtlich der Zyklusphase zurückgeführt werden. Hohe Intragruppenvarianz vermindern die Teststärke und sind insofern z.T. für die fehlende statistische Signi-

fikanz der vorliegenden Untersuchung verantwortlich. Dem kann durch eine homogenere Untersuchungsgruppe und durch Konstanthaltung von Variablen, welche die Cortisolreaktion und die Gedächtnisleistungen beeinflussen, begegnet werden (z.B. durch eine rein männliche Stichprobe, die zu einer bestimmten Uhrzeit getestet wird).

Insgesamt fällt außerdem auf, dass sich die mittleren Cortisolreaktionen auch in diesem Experiment (vgl. Experiment 1) relativ gering ausnehmen und der Anteil der Non-responder relativ hoch ist. Insofern wäre es interessant lediglich die Untergruppen mit relativ eindeutiger Cortisolreaktion hinsichtlich der Effekte des Stressors mit einander zu vergleichen. Erwarten würde man verminderte Gedächtnisleistungen für Probanden mit signifikanter Cortisolreaktion (High-responder), verglichen mit Probanden mit hoher Cortisolreaktion (Low-responder). Ein solcher Vergleich wurde in Experiment 1 durchgeführt und erbrachte genau entgegengesetzte Ergebnisse.

Schließlich ergeben sich einige Erklärungsansätze hinsichtlich der abhängigen Variablen. Es gibt Hinweise, dass das Arbeitsgedächtnis wesentlich stärker betroffen ist, als das rein deklarative Gedächtnis – d.h. Gedächtnisaufgaben, die das Arbeitsgedächtnis in stärkerem Maße beanspruchen sollten sensitiver auf die Effekte von Stress und GC reagieren (Lupien et al., 1999). Insofern ist mit geringeren Effekten bei den Rekognitionsleistungen zu rechnen. Im vorliegenden Experiment konnten aber ebenfalls keine Unterschiede in den Leistungen der freien Erinnerung gefunden werden, welche ein hohes Maß an strategischem Vorgehen erfordern (Gabrieli, 1998) und damit das Arbeitsgedächtnis signifikant beanspruchen sollten. Zudem ist die Aufgabe nahezu identisch mit der, die von de Quervain und Kollegen eingesetzt wurde (de Quervain et al., 2000), und die deutliche Effekte erbrachte. Insofern ist die verwendete Gedächtnisaufgabe zumindest für die Effekte exogen verabreichten Cortisols sensitiv genug. Insgesamt bleibt dennoch offen, welche Leistungen des deklarativen Gedächtnisses (verbal vs. figural bzw. räumlich, Rekognition vs. freie Erinnerung, assoziativ vs. konzeptuell, usw.) am anfälligsten für die Wirkungen von GC und psychosozialen Stress sind. Weitere Studien werden diesen Fragenkomplex bearbeiten müssen.

Als weitere Hypothese wurde in der vorliegenden Untersuchung angenommen, dass sich für die Cortisolreaktion aufgrund des Stressors ein deutlich negativer Zusammenhang mit den Gedächtnisleistungen zeigen müsste; dies

ebenfalls ausschließlich für die Gruppe der vor dem Abrufen der Inhalte gestressten Probanden.

Ein solcher Zusammenhang konnte im vorliegenden Experiment nicht bestätigt werden. Es ergaben sich zwar durchweg negative Korrelationen zwischen Cortisolreaktion und Gedächtnisleistung, diese waren jedoch für die Phase vor der Abrufung am geringsten. Statistische Signifikanz erreichte der negative Zusammenhang zwischen Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen lediglich für die Phase vor dem Lernen und nach dem Lernen. Es scheint demnach, als ob vor allem die Akquisition und/oder Konsolidierungsphase negativ von einem erhöhten Cortisolspiegel beeinflusst werden. Dies widerspricht den berichteten jüngeren Ergebnissen der Gruppe um de Quervain (de Quervain et al., 2000) die einen selektiven Effekt von Cortisol auf die Abrufung deklarativer Gedächtnisinhalte nahe legen. Andere Untersuchungen konnten einen generellen negativen Zusammenhang zwischen Cortisolreaktion in einem ähnlichen Stressparadigma nachweisen (Kirschbaum et al., 1996b; Wolf et al., 2001), wobei in einer der Untersuchung der Zusammenhang allein für die männlichen Probanden nachzuweisen war (Wolf et al., 2001). Da in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Frauen untersucht worden, sind die geringen bzw. fehlenden Effekte möglicherweise auf diesen Umstand zurückzuführen. Es gibt jedoch weitere Erklärungsansätze: In einigen Tierstudien konnte ein umgekehrt u-förmiger Zusammenhang zwischen der Konzentration an zirkulierenden GC und den Gedächtnisleistungen bzw. zugrunde liegenden Mechanismen (LTP) in verschiedenen Paradigmen nachgewiesen werden (de Kloet et al., 1999; Lupien & McEwen, 1997). Eine neuere Studie konnte ebenfalls zeigen, dass die Effekte von exogenem Cortisol beim Menschen einer umgekehrt u-förmigen Beziehung folgen: Während mittlere Dosierungen einen gedächtnisfördernden Effekte haben, vermindern sehr hohe Dosierungen die Leistungen (Abercrombie et al., in press). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Lupien und Mitarbeitern überein, die bei Applikation von Cortisol am Morgen (bei hohen endogenen Cortisolkonzentrationen) einen negativen Effekt auf kognitive Funktionen (Lupien et al., 1999), keinen solchen jedoch bei Applikation am Nachmittag (bei niedrigen endogenen Konzentrationen) nachweisen konnten (Lupien et al., 2002). Wahrscheinlich spielt die unterschiedliche Affinität von MR und GR eine entscheidende Rolle (de Kloet et al., 1999). In einem mittleren Konzentrationsbereich ist nach diesen Überlegungen nicht mit einem nennenswerten (linearen) Zusammenhang zu rechnen. Insgesamt waren die Konzentrationen, die im vorliegenden Experiment nach Exposition des TSST in einem mittleren Bereich. Wie schon erwähnt gab es zudem einen erheblichen Anteil an Non-respondern, deren Gedächtnisleistungen

keinen Zusammenhang mit den Cortisolreaktionen aufweisen dürften. Schließlich ist bislang unklar, ob die „Unterschlagung“ von basalen Konzentrationsunterschieden durch Berechnung von Peakwerten valide im Hinblick auf korrelative Zusammenhänge mit kognitiven Leistungen ist. Im vorliegenden Experiment wurden die relativen Peakwerte zu den Gedächtnisleistungen in Beziehung gesetzt – in Applikationsstudien im Tiermodell wurden hingegen die absolute GC-Konzentration auf Zusammenhänge mit den Gedächtnisleistungen geprüft. Denkbar ist, dass dies ebenfalls zu den Divergenzen beiträgt.

Schließlich war eine Hypothese, dass ein positiver Zusammenhang zwischen kardialen Stressreaktion (Herzrate) als Marker adrenerger Aktivierung und den Gedächtnisleistungen bestehen sollte. Auch diese Hypothese musste aufgrund der vorliegenden Daten zu Teil abgelehnt werden. Es konnten sowohl für die Gruppe der vor dem Lernen gestressten als auch für die vor der Abrufung gestressten Probandinnen ein deutlicher positiver Zusammenhang zwischen der Herzrate und Gedächtnisleistungen in der freien Erinnerung nachgewiesen werden.

Zunächst ist anzumerken, dass die zentralnervöse und peripher-endokrine Modulation kardialer Parameter äußerst komplex ist. Die Herzrate bzw. die Veränderung der Herzrate aufgrund akuter psychosozialer Belastungen kann deshalb nur eine sehr indirekte Abschätzung der adrenergen Aktivität liefern und eher als unspezifischer Arousal-Marker betrachtet werden. Insofern können keine direkten Rückschlüsse auf die endokrine Modulation z.B. durch periphere Katecholamine gezogen werden. Die Ergebnisse sind explorativer Art und eher als hypothesengenerierend denn hypothesenprüfend anzusehen.

Dennoch konnte ein positiver Zusammenhang zwischen stressinduzierten Erhöhung der Herzrate und den Gedächtnisleistungen sowohl für die vor dem Lernen als auch für die vor der Abrufung gestressten Gruppe nachgewiesen werden. Es scheint demnach, dass die stressinduzierte Aktivierung adrenerger Mechanismen mit verbesserten Gedächtnisleistung einhergeht, sowohl für die Phase der Enkodierung, als auch für die Phase der Abrufung. Man kann annehmen, dass eine höhere relative Herzrate zumindest tendenziell eine vermehrte Aktivierung zentraler und peripherer adrenerger Mechanismen widerspiegelt. Somit können die hier beobachteten Korrelationen als erste Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen adrenerger Aktivierung und Gedächtnisleistungen unter moderatem akuten Stress angesehen werden. Dies ist in Übereinstimmung mit den wenigen Untersu-

chungen, die es zu den Effekten von Stimulantien auf die Gedächtnisleistungen beim Menschen gibt (O'Carroll et al., 1999b; Reist et al., 2001; Soetens et al., 1995; Soetens et al., 1993). Da hier kein differentieller Effekt der Gedächtnisphase zu beobachten war, liegt es nahe unspezifische Mechanismen erhöhten Arousals anzunehmen. Weitere Studien, die den differentiellen Effekt emotionalen Arousals und adrenerger Aktivierung auf verschiedene Phasen der Gedächtnisbildung zu Gegenstand haben sind angebracht.

Abschließend kann festgehalten werden, dass in vorliegenden Experiment mit jungen Frauen kein Effekt des Stressors auf Akquisition (Enkodierung), Retention und Abrufung verbal-deklarativer Gedächtnisinhalte nachgewiesen werden konnte. Es zeigten sich jedoch geringe bis mittlere Zusammenhänge zwischen den stressinduzierten physiologischen Reaktionen und den Gedächtnisleistungen, v.a. wenn man die Leistungen der freien Erinnerung betrachtet. Insgesamt war die Varianzaufklärung durch die physiologischen Reaktionen alleine jedoch recht gering (maximal $R^2=.45$ für die Gruppe, die den TSST vor dem Lernen absolviert hatte). Somit scheint es wahrscheinlich, dass psychologische Personmerkmale (Leistungsmotivation, Aufmerksamkeit, usw.) einen direkten oder moderierenden Einfluss auf die Gedächtnisleistungen haben. Für weitere Untersuchungen stellt sich die Frage nach der Generalisierbarkeit auf männliche Populationen und verschiedene Gedächtnisdomänen. Für eine rein männliche Population sollten sich in Anlehnung an die von Wolf und Mitarbeitern berichteten hohen negativen Korrelationen zwischen Cortisolreaktion und Gedächtnisleistung bei Männern (Wolf et al., 2001), deutlichere Gruppeneffekte ergeben.

9. Experiment 3: Zusammenhänge von stressinduzierter Cortisolsekretion und adrenerger Aktivierung mit verbal-deklarativen Gedächtnisleistungen³

9.1. Einleitung

In den ersten beiden Experimenten konnten entgegen der Hypothesen keine negativen Effekte von moderatem psychosozialen Stress auf das deklarative Gedächtnis nachgewiesen werden, auch dann nicht, wenn die einzelnen Phasen der Gedächtnisbildung (Akquisition, Konsolidierung, Abrufung) selektiv durch den Laborstressor beeinflusst wurden. Beide Experimente wurde jedoch an rein weiblichen Untersuchungsstichproben durchgeführt. In einer Vielzahl von Untersuchungen konnten moderierende Effekte des Geschlechts auf die Stressreaktivität nachgewiesen werden (Kirschbaum et al., 1999). Frauen zeigen zumindest in der präovulatorischen Phasen des Zyklus eine gegenüber Männern verminderte Stressreaktivität des Cortisols – d.h. die akute mittlere relative Cortisolreaktion aufgrund psychosozialer Belastungen fällt bei Frauen geringer aus als bei Männern. Demzufolge kann man annehmen, dass die Effekte psychosozialen Stress auf das Gedächtnis bei Frauen in der präovulatorischen Phase geringer ausfallen als bei Männern – dies könnte eine Erklärung für die fehlenden Effekte in den beiden ersten Experimenten sein.

Neuere Ergebnisse der Studie von Buchanan und Lovallo weisen zudem darauf hin, dass die emotionale Valenz des Lernmaterials einen moderierenden Einfluss auf Effekte exogen applizierten Cortisols hat. Sie konnten zeigen, dass Cortisol die Gedächtnisleistungen für Bilder hoher emotionaler Valenz und hohen Arousals steigert. Keinen Effekt jedoch konnten sie für neutrales Bildmaterial nachweisen (Buchanan & Lovallo, 2001). In den ersten beiden Experimenten wurde das verwendete Wortmaterial nicht hinsichtlich der emotionalen Valenz kontrolliert. Somit könnte dies ein Grund für die fehlenden Effekte sein.

³ In Teilen zur Publikation eingereicht bei *Psychoneuroendocrinology* (Domes, Heinrichs, Reichwald & Hautzinger, submitted)

Mit einem dritten Experiment sollten zum einen die Ergebnisse der zweiten Untersuchung an einer Stichprobe gesunder nichtrauchender Männer repliziert werden. Realisiert wurden dazu neben einer Kontrollbedingung zwei Stressbedingungen, bei denen die Probanden entweder vor dem Lernen oder vor der Abrufung einem kurzen psychosozialen Stressor ausgesetzt wurden. Zum zweiten sollte der Einfluss der adrenergen Aktivierung genauer untersucht werden, indem wir neben der Herzrate als Korrelat der adrenergen Aktivität die Sekretion an ζ -Amylase (welche mit der peripheren adrenergen Aktivität assoziiert ist) im Speichel bestimmten. Schließlich interessierte der moderierende Einfluss von emotionaler Valenz und Bildhaftigkeit des Wortmaterials.

Vermutet wurde aufgrund der in der Literatur berichteten Ergebnisse ein negativer Effekt des Laborstressors auf die Abrufung des neutralen Wortmaterials. Dieser Effekt sollte lediglich bei den Probanden mit signifikanter stressinduzierter Cortisolreaktion auftreten. Zudem erwarteten wir einen negativen Zusammenhang zwischen Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen, und einen positiven zwischen den Indikatoren adrenerger Aktivierung. Diese Effekte sollten lediglich in den vor der Abrufung gestressten Probandenstichproben nachzuweisen sein. Schließlich erwarteten wir differentielle Effekte der emotionalen Valenz aufgrund des unterschiedlichen Arousal. Stress sollte sich nur negativ auf neutrales Material auswirken, positive Effekte werden für Material mit hoher emotionaler Valenz erwartet.

9.2. Methoden

9.2.1. Stichprobe

Die Teilnehmer am dritten Experiment waren männliche Nichtraucher, die über Aushänge und Zeitungsannoncen rekrutiert wurden. Alle Interessenten wurden mündlich über den Sinn und Ablauf der Untersuchung im Rahmen eines telefonischen Erstkontaktes aufgeklärt und gaben vor Beginn des Experimentes ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Mit Hilfe eines Telefonscreenings wurden Interessenten über 50 Jahren und unter 18 Jahren, schweren somatischen Erkrankungen oder psychischen Störungen der Achse-I (DSM-IV) innerhalb der vergangenen 6 Monate von der Teilnahme ausgeschlossen. Ebenso wurden potentielle Teilnehmer mit endokrinen

Erkrankungen, hormoneller Medikation und psychoaktiver Medikation ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 60 Männer für die Untersuchung rekrutiert. Wegen Nichterscheinens am zweiten Untersuchungstag konnten die Daten eines Probanden in der Bedingung „Stress vor dem Abrufen“ nicht verwendet werden. Zwei weitere Probanden mussten ausgeschlossen werden, weil die biochemischen Analysen aufgrund zu geringer Speichelmenge nicht durchgeführt werden konnten (alle Probanden in der Kontrollbedingung).

Es verblieben 57 Teilnehmer mit einem mittleren Alter von 27.4 (\pm 7.7) Jahren, die einer von drei Versuchsbedingung zufällig zugewiesen wurden (Kontrollbedingung $n=17$, Stress vor dem Lernen $n=20$, Stress vor der Abrufung $n=20$). Von den Teilnehmer hatten 50 Abitur, 2 Realschulabschluss und 4 Hauptschulabschluss. 32 Teilnehmer befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Studium. Die demographischen Merkmale für die Teilstichproben finden sich in Tabelle 9.1 (Ergebnisse). Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Probanden für ihre Teilnahme bezahlt.

9.2.2. Fragebogen

Zu Beginn der Untersuchung füllten die Probanden eine Reihe vom Fragebogen aus. Neben Fragen zu demographischen Merkmalen (Alter, Schulbildung, usw.) und endokrinologisch relevanten Fragen (Medikation, psychischen Störungen, Gewicht, Größe, usw.) wurde die Probanden gebeten die deutsche Übersetzung der „Perceived Stress Scale – PSS“ (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), die „Allgemeine Depressionsskala – ADS“ (Hautzinger & Bailer, 1993), die deutsche Übersetzung des „General Health Questionnaire – GHQ-29“ (Goldberg & Hillier, 1979) auszufüllen und die deutsche Übersetzung der „Social Interaction Anxiety Scale – SIAS-D“ (Stangier, Heidenreich, Berardi, Golbs, & Hoyer, 1999).

Jeweils vor, während und nach dem TSST bzw. der Kontrollbedingung erhielten die Probanden den „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen – MDBF“ (Steyer, Schwenkmezger, Notz, & Eid, 1997) vorgelegt, um Stimmungsschwankungen aufgrund des psychosozialen Stressors zu erfassen. Zusätzlich wurde das Ausmaß an subjektiv erlebter Anstrengung („effort“) und Belastung („distress“) während des TSST mit Hilfe zweier Skalen von jeweils 5 Items (E/D-Skala) erhoben. Schließlich erhielten die Probanden

nach dem TSST sieben visuelle Analogskalen (VAS), mit denen die subjektive Bewertung der belastenden Situation hinsichtlich Neuheit, Unsicherheit, Belastung, Valenz, Herausforderung, Negative Konsequenzen, und Kontrollierbarkeit vorgenommen werden sollte (vgl. Kirschbaum et al., 1993a; Mason, 1968).

9.2.3. Psychosozialer Stressor

Als psychosozialer Stressor wurde der bereits in Experiment 1 und 2 ausführlich beschriebene „Trier Social Stress Test - TSST“ (Kirschbaum et al., 1993a) eingesetzt. Unter dem Vorwand er handele sich um einen Untersuchung verschiedener Körperhaltungen auf die Sekretion verschiedener Stresshormone, wurden die Probanden in der Kontrollbedingung (KB) gebeten zehn Minuten aufrecht zu stehen.

9.2.4. Speichelcortisol und ζ -Amylase

Zur Messung der stressinduzierten Cortisolreaktion und der Aktivität der ζ -Amylase im Speichel wurden am ersten Tag und zweiten Tag jeweils zu fünf Zeitpunkten zwei Speichelproben erhoben: 10 Minuten vor Beginn des TSST/KB (S1, -20 min), direkt nach Ende des TSST/KB (S2, +10 min), 10 Minuten nach Ende des TSST/KB (S3, +20 min.) und 25 Minuten (S4, +35 min) und 55 Minuten (S5, +65 min) nach Ende des TSST/KB. Alle Proben wurden sofort bei -18°C eingefroren. Die biochemische Analyse der Cortisolkonzentration erfolgte analog zu Experiment 1 und 2 (vgl. Dressendorfer et al., 1992). Die Aktivität der ζ -Amylase im Speichel wurde mit Hilfe eines kommerziellen Assays bestimmt. Die Vorgehensweise ist bei Bosch et al. (Bosch et al., 1996) beschrieben.

9.2.5. Herzrate

Das EKG wurde wie in Experiment 2 mit einem portablen Mehrkanalverstärker für Biosignale mit integriertem A/D-Wandler (Physiologger, Fa. Mednatic, München) aufgezeichnet. Zur quantitativen Auswertung wurden die einzelnen Werte der Artefakt-bereinigten Messreihen über Zeiträume von jeweils 10 Minuten gemittelt, beginnend nach der Habituationszeit. Es wurde die

erste und letzte Minute jeden Intervalls ausgeschlossen, um Effekte körperlicher Anstrengung und Bewegungsartefakte (z.B. durch den Wechsel des Versuchsraums) auszuschließen. Somit ergaben sich am ersten und zweiten Untersuchungstag jeweils 6 Messintervalle von jeweils 8 Minuten Dauer. Aufgrund technischer Probleme bzw. zu vieler Artefakte konnten die Messungen zweier Probanden (jeweils ein Proband in der Bedingung „Stress vor nach Lernen und vor Abrufung“) nicht verwendet werden.

9.2.6. Gedächtnistest

Als abhängige Variablen wurden die Leistungen des verbal-deklarativen Langzeitgedächtnisses sowohl in der freien Erinnerung („free recall“) als auch als Wiedererkennensleistung („recognition“) operationalisiert. Die Probanden erhielten am ersten Tag der Untersuchung eine Serie von 60 Substantiven (Liste A) in zufälliger Reihenfolge mit Hilfe eines Computers für jeweils 4 Sekunden dargeboten (Akquisition). Das Interstimulusintervall betrug 1000 ms.

Die Substantive wurden aus einer normierten Wortliste ausgewählt (Hager & Hasselhorn, 1994), so dass sie sich hinsichtlich „Emotionaler Valenz“ in drei Gruppen einteilen ließen: Es wurden jeweils 20 positive Wörter, negative Wörter und neutrale Wörter ausgewählt. Die 20 Wörter jeder Valenzgruppe unterschieden sich wiederum in ihrer Bildhaftigkeit (hohe vs. niedrige Bildhaftigkeit; jeweils 10 Wörter). Es wurde eine weitere Liste (Liste B) als Kontrollliste für die Wiedererkennensaufgabe nach denselben Prinzipien konstruiert. Mit zwei dreifaktoriellen ANOVA (Liste x Valenz x Bildhaftigkeit) wurde die Äquivalenz der beiden Wortlisten und die Validität der Wortgruppierung hinsichtlich Valenz und Bildhaftigkeit überprüft. Für die Valenz ergab sich erwartungsgemäß ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Valenz ($F_{2,108}=2748.12$; $p<.001$; $\xi^2=.98$), alle anderen Effekte waren nicht signifikant (alle $p>.05$). Für die Bildhaftigkeit ergab sich ebenfalls ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Bildhaftigkeit ($F_{1,108}=302.82$; $p<.001$; $\xi^2=.74$), darüber hinaus war der Effekt des Faktors Valenz bedeutsam ($F_{2,108}=3.87$; $p<.05$; $\xi^2=.07$), Einzelvergleiche erbrachten eine signifikant geringere Bildhaftigkeit der neutralen Wörter im Vergleich zu beiden anderen Wortgruppen (positive und negative Wörter).

Die Probanden wurden instruiert, sich möglichst viele der Wörter einzuprägen für eine spätere Abrufung. Am zweiten Tag, etwa 24 Stunden nach

Darbietung der Wortliste wurden die Probanden gebeten, möglichst viele der am Tag zuvor gelernten Wörter zu erinnern und diese frei zu reproduzieren („free recall“). Danach erhielten die Probanden 120 Substantiven beider Listen in zufälliger Reihenfolge auf einem Computerbildschirm dargeboten, davon waren 60 die zuvor gelernten Wörtern (Liste A, „alt“), 60 Wörter waren (Liste B, „neu“). Die Probanden wurden gebeten, zu entscheiden und möglichst schnell durch Tastendruck anzugeben, ob das jeweilige Wort „neu“ oder „alt“ war. Nach der Entscheidung wurde mit einer Latenz 1000ms das nächste Wort dargeboten. Aufgezeichnet wurden wie in Experiment 2 korrekte und falsche Antworten und die Antwortlatenzen bzw. Reaktionszeiten für die korrekten Antworten (vgl. Lupien et al., 2002). Zur Quantifizierung der Wiedererkennungslleistung wurde der Sensitivitätsindex P_r berechnet (vgl. Experiment 2).

9.2.7. Ablauf

Der Versuch fand an zwei aufeinander folgenden Tagen zu identischer Uhrzeit ausschließlich am Nachmittag zwischen 14.00 und 18.00 Uhr statt. Die Terminabsprache erfolgte telefonisch, und die Teilnehmer wurden bei dieser Gelegenheit gebeten, auf den Konsum von Alkohol, koffeinhaltigen Getränken, säurehaltigen Getränken und größere Mahlzeiten mindestens zwei Stunden vor dem Versuch zu verzichten. Ebenso wurden sie gebeten, größere Anstrengungen (Sport, schwere Arbeit) zu vermeiden. Nach Ankunft im Labor wurde die Probanden über den Ziel und Ablauf des Experimentes aufgeklärt und gebeten, die Einverständniserklärung auszufüllen. Zusammen mit dem Anlegen der Elektroden für die peripherphysiologischen Messungen ergab sich eine Habituationszeit von 15 Minuten. Die Probandinnen erhielten nach der Habituationszeit die erste Speichelprobe (S1/-20 min) Danach wurde innerhalb der nächsten 30 Minuten der TSST bzw. die Kontrollbedingung durchgeführt. Im Anschluss an eine zweite Speichelprobe (S2/+10 min) wurden die Wörter auf dem Notebook präsentiert. Im Anschluss daran wurde eine weitere Speichelprobe (S3/+20 min) genommen. Zwei weitere Speichelproben folgten nach 15 Minuten (S4/+35 min) und 30 Minuten (S5/+65 min) Wartezeit.

Der Versuchsablauf am zweiten Tag war analog zum ersten Tag aufgebaut. Hier wurde nach der Vorbereitung und Wartezeit ebenfalls innerhalb von 30 Minuten TSST oder Wartezeit absolviert. Danach fand die Abrufung der Wortliste statt. Auch am zweiten Tag wurde zu den beschriebenen Zeitpunkten Speichelproben entnommen. Insgesamt betrug die Dauer des Expe-

rimentes am ersten und zweiten Tag jeweils etwa 120 Minuten. Nach Abschluss des Versuches wurden die Probanden nochmals über den Sinn der Untersuchung unterrichtet und für ihre Teilnahme bezahlt.

9.2.8. Auswertung

Die stressinduzierte Änderung der Cortisolsekretion und der Aktivität der ζ -Amylase wurde als relativer Peak durch Subtraktion der Baseline (prä-Stress-Wert) vom entsprechenden post-Stress-Wert berechnet. Entsprechend wurde die Herzraten-Reaktion (HR-Reaktion) durch Subtraktion der mittleren Herzrate während des prä-Stress-Intervalls von der mittleren Herzrate während des TSST bzw. Kontrollbedingung berechnet. Der Einfluss demographischer und endokrinologischer Variablen auf die Cortisolsekretion wurde mit Hilfe multipler Regressionsanalysen überprüft. Gruppenunterschiede wurden mit ein- bzw. mehrfaktoriellen Varianzanalysen auf statistische Signifikanz getestet. A priori Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe multipler t-Tests. Generell wurde bei multiplen Einzelvergleichen das Signifikanzniveau von 5% durch Bonferoni-Korrektur angepasst. Bei fehlender Sphärizität für messwiederholte Faktoren wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen. Alle Daten wurden mit SPSS für Windows (11.0) ausgewertet.

9.3. Ergebnisse

9.3.1. Demographische Unterschiede zwischen den Teilstichproben

Unterschiede zwischen den Gruppen in den verschiedenen Versuchsbedingungen hinsichtlich demographischer Daten finden sich in Tabelle 9.1. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der untersuchten demographischen Variablen nachgewiesen werden.

Es ergaben sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der klinischen Maße, und zwar signifikant bzw. tendenziell höhere Werte für chronischen Stress (Perceived Stress Scale; PSS), Depressivität (Allgemeine Depressionsskala – Kurzform; ADS-K); Soziale Ängstlichkeit (Social Interaction Anxiety Scale –

Deutsche Version; SIAS-D) und General Health Questionnaire (GHQ), was auf eine höhere Prävalenz an psychischen und/oder physischen Beschwerden in der Gruppe, die vor dem Abrufen den TSST erhalten hatte hinweist.

Tabelle 9.1: Demographische Daten der Teilstichproben in Experiment 3

Variable	Versuchsbedingung (Zeitpunkt des Stressors)						Statistischer Test
	Vor Lernen (n=20)		Vor Abruf (n=20)		Kontroll (n=17)		
	m	SD	m	SD	m	SD	ANOVA
Alter	27.80	9.02	26.45	5.47	28.12	8.67	$F_{2,54} < 1$; n.s.
Schuljahre	12.35	1.35	12.50	1.24	12.19	1.47	$F_{2,53} < 1$, n.s.
BMI	22.66	2.13	22.91	2.68	23.75	2.38	$F_{2,54} = 1.01$; $p > .35$
PSS	27.55	3.50	30.05	4.07	29.94	3.58	$F_{2,54} = 2.79$; $p < .08$
ADS-K	7.90	4.32	13.70	6.59	9.29	8.71	$F_{2,54} = 4.10$; $p < .05$
SIAS/D	16.20	8.89	21.30	10.26	13.41	9.01	$F_{2,54} = 3.38$; $p < .05$
GHQ	19.20	11.43	27.10	12.28	20.24	12.07	$F_{2,54} = 2.55$; $p < .09$

9.3.2. Stress-induzierte Cortisolsekretion und adrenerge Aktivität

Erwartungsgemäß führte der TSST in beiden Experimentalgruppen zu deutlichen Erhöhungen des Speichelcortisols, während in der Kontrollbedingung kein solcher Anstieg zu beobachten war (siehe Abbildung 9.1 a. und b.). Dieser Eindruck konnte mit Hilfe zweier zweifaktorieller ANOVA (Gruppe x Messzeitpunkt) inferenzstatistisch abgesichert werden: An beiden Tagen ergab sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor Gruppe und Messzeitpunkt ($F_{5,17,134,31} = 5.86$; $p > .001$; $\xi^2 = .18$ bzw. $F_{3,40,88,50} = 13.72$; $p < .001$; $\xi^2 = .35$), wobei jeweils die an entsprechenden Tag „gestresste“ Gruppe sich von den beiden anderen Gruppen signifikant zu den Messzeitpunkten +10, +20, +35 und +65 Minuten unterschied. Damit übereinstimmend konnte auch für die ζ -Amylase eine deutliche Reaktion am ersten Untersuchungstag für die Gruppe nachgewiesen werden, die vor dem Lernen den TSST absolviert hatte (siehe Abbildung 9.1 c.). Auch hier zeigte sich in der entsprechenden zweifaktoriellen ANOVA (Gruppe x Messzeitpunkt) eine Wechselwirkung zwischen Gruppe und Messzeitpunkt ($F_{5,00,134,95} = 4.92$; $p < .001$; $\xi^2 = .15$), wobei sich die „gestresste“ Gruppe von den beiden anderen Gruppen zu den Messzeitpunkten +10, +20 und +35 Minuten unterschied. Dies konnte nicht in demselben Maß für die vor der Abrufung gestresste Gruppe gezeigt werden (siehe Abbildung 9.1 d.).

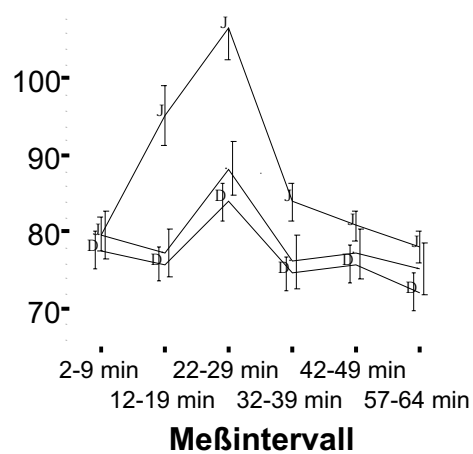
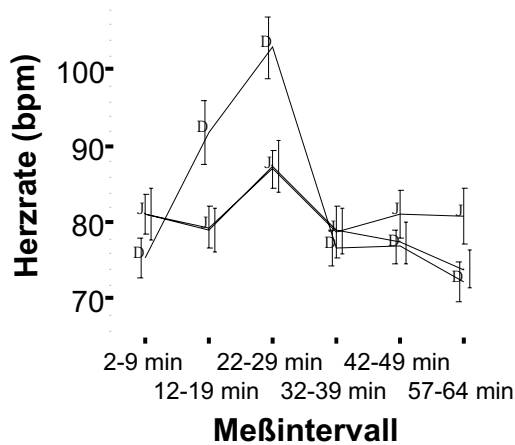
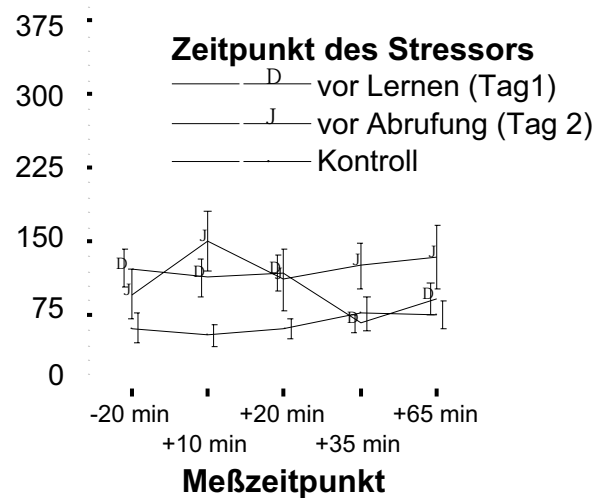
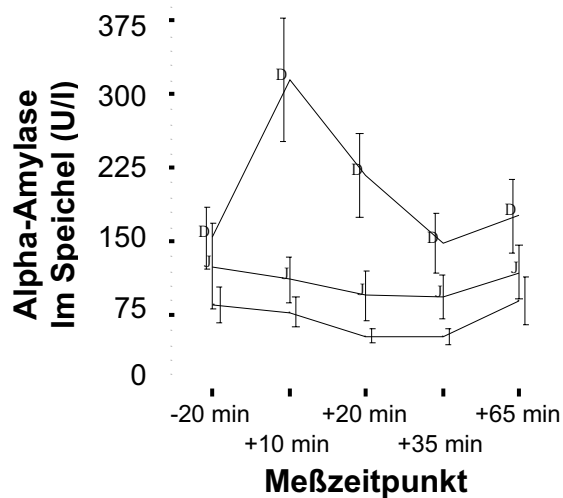
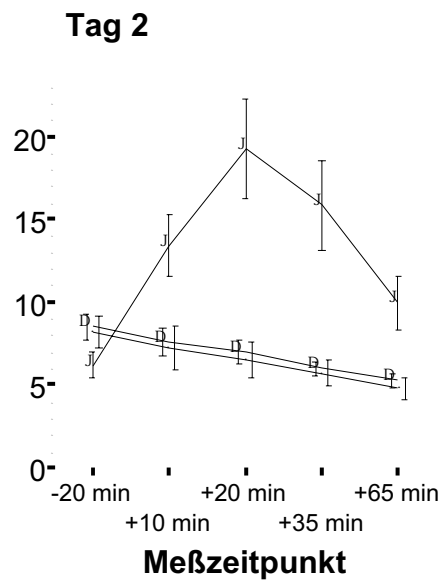
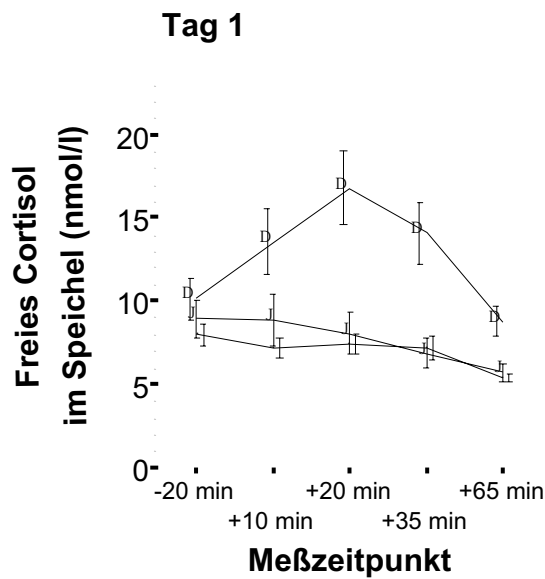


Abbildung 9.1: Konzentration von Cortisol und ζ -Amylase im Speichel und die über 8-Minuten Intervalle gemittelte Herzrate im Verlauf für die Versuchsgruppen (Zeitpunkt des Stressors) an den beiden Untersuchungstagen (Tag 1 und Tag 2) (Experiment 3)

Hier zeigte sich zwar ebenfalls eine deutliche Reaktion in der ζ -Amylase für die Gruppe, die den TSST absolviert hatte, jedoch auf einem geringeren Niveau. Betrachtet man die einzelnen Messzeitpunkte, so ergab sich lediglich ein Unterschied zwischen den Gruppen zum Messzeitpunkt +10 min ($F_{2,53}=4.43$; $p<.017$), wobei beide Gruppen, die den TSST absolviert hatten höhere Werte aufwiesen verglichen mit der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der kardialen Reaktion hingegen zeigten sich wieder eindeutige Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 9.1 e. und f.): Die am jeweiligen Tag gestresste Gruppe zeigte eine deutliche Reaktion in der Herzrate, während die nicht gestressten Gruppen nur einen geringen Anstieg der Herzrate aufwiesen (Wechselwirkung Gruppe x Messzeitpunkt; Tag 1: $F_{6.44,157.86}=11.81$; $p<.001$; $\xi^2=.33$; Tag 2: $F_{5.71,134.19}=13.79$; $p<.001$; $\xi^2=.37$).

9.3.3. Zusammenhang zwischen demographischen und psychometrischen Variablen und den physiologischen Stressreaktionen

Demographische Variablen und psychometrische Variablen (s.o.) wurden auf korrelative Zusammenhänge mit den physiologischen Stressreaktionen geprüft. Dazu wurde für die physiologische Stressreaktion als abhängige Variablen getrennte multiple Regressionsanalysen berechnet. Als Prädiktoren wurden folgende Variablen aufgenommen: Alter, Schuljahre, Body-Mass-Index, ADS, SIAS-D, PSS, GHQ. Für alle abhängigen Variablen (Basaler Wert und relativer Peak von Cortisol, ζ -Amylase, Herzrate) war der aufgeklärte Anteil an der Gesamtvarianz unter 14 Prozent (alle $R^2<.134$). Lediglich das Alter wies einen bedeutsamen negativen Zusammenhang mit dem stressinduzierten Herzratenreaktion auf ($b=-.40$; $p<.005$).

9.3.4. Effekte des Laborstressors auf die verbal-deklarativen Gedächtnisleistungen

Gruppenunterschiede hinsichtlich der Leistungen im deklarativen Gedächtnis (siehe Abbildung 9.2) wurden mittels zweier separater einfaktorieller ANOVA auf statistische Signifikanz überprüft. Für die Erinnerungsleistung (Anzahl frei erinnertes Wörter) ergab sich kein signifikanter Effekt der Versuchsbedingung (Zeitpunkt des Stressors) ($K=9.06\pm 5.04$; $vL=7.53\pm 5.33$; $vA=8.30\pm 5.24$; $F_{2,53}<1$; $p>.60$). Ebenso konnte für die Rekognitionsleistung kein statistisch bedeutsamer Unterschied nachgewiesen werden ($K=0.40$

± 0.12 ; $vL=0.36\pm 0.16$; $vA=0.37\pm 0.14$; $F_{2,53}<1$; $p>.60$). Für einen weiteren Gruppenvergleich wurden die Non-responder der beiden Stressbedingungen von der Berechnung ausgeschlossen. Auch dann ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für freie Erinnerungsleistungen ($K=9.06\pm 5.04$; $vL=7.09\pm 6.69$; $vA=9.43\pm 5.28$; $F_{2,53}<1$; $p>.60$) und Rekognitionsleistungen ($K=0.40\pm 0.12$; $vL=0.32\pm 0.07$; $vA=0.35\pm 0.12$; $F_{2,53}<1.75$ $p>.19$). Darüber hinaus wurden Gruppenunterschiede hinsichtlich der Fehler in der freien Erinnerung (siehe Abbildung 9.3) mittels einer einfaktoriellen ANOVA geprüft. Auch hier konnte kein signifikanter Effekt der Versuchsbedingung nachgewiesen werden ($F_{2,53}>1$; $p>.60$).

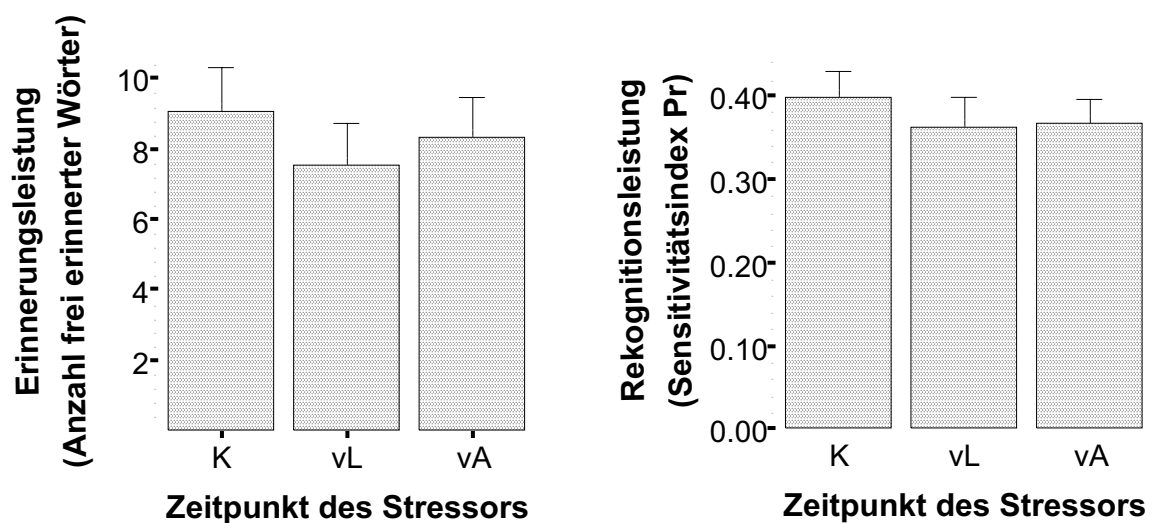


Abbildung 9.2: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf (a.) freie Erinnerung (Wahrscheinlichkeit mit der Wörter der gelernten Liste spontan reproduziert werden) und (b.) Wiedererkennen der gelernten Wörter (Sensitivitätsindex Pr). K=Kontrollbedingung; vL=Stress vor Lernen; vA=Stress vor Abrufung (Experiment 3); Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

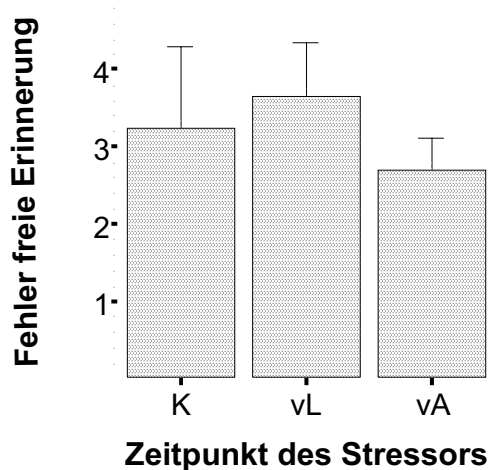


Abbildung 9.3: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf die Fehler rate in der freien Erinnerung der Wortliste in Experiment 3 – Abhängige Variable ist die absolute Häufigkeit, mit der „Intrusionen“ auftreten, d.h. fälschlicherweise Wörter erinnert werden, die nicht zuvor gelernt wurden. K=Kontrollbedingung; vL=vor Lernen; vA=vor Abrufung; Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

Schließlich betrachteten wir die Häufigkeit von falsch positiven („false alarms“) und falsch negativen („misses“) Antworten in der Rekognitionsaufgabe (siehe Abbildung 9.4). Die inferenzstatistische Absicherung erfolgte hier mit Hilfe einer zweifaktoriellen ANOVA (Gruppe x Fehlerart) mit Messwiederholung. Es ergaben sich weder signifikante Haupteffekte für die Versuchsbedingung ($F_{2,53} < 1$; $p > .60$) und Fehlerart ($F_{1,53} < 1$; $p > .60$) noch für die Wechselwirkung ($F_{2,53} < 1$; $p > .60$). Zusammengefasst konnten also für keine der abhängigen Variablen Effekte des Laborstressors nachgewiesen werden.

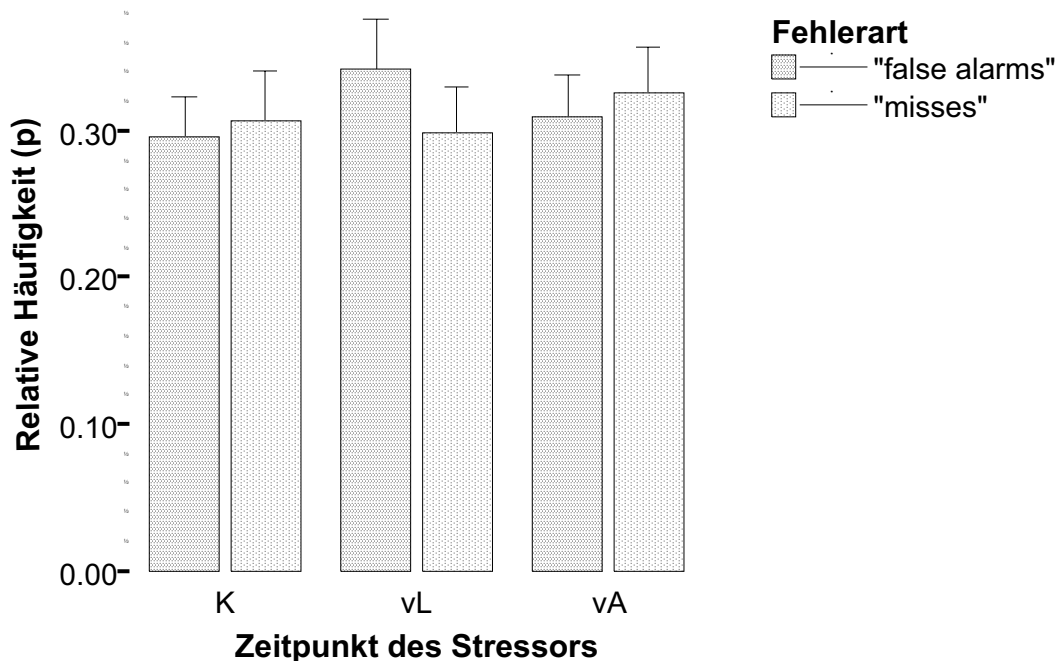


Abbildung 9.4: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung auf die Fehlerrate bei der Wiedererkennung in Experiment 3 – Abhängige Variable ist die relative Häufigkeit, mit der falsch positive Antworten und falsche Auslassungen auftreten. K=Kontrollbedingung; vL=Stress vor Lernen; vA=Stress vor Abrufung

9.3.5. Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion, adrenerger Aktivierung und Gedächtnisleistungen

Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen physiologischen Stressreaktionen und Gedächtnismaßen wurde die Produktmomentkorrelationen zwischen stressinduzierter Cortisol-, Amylase- und HR-Reaktion und den Leistungen in freier Erinnerung und Rekognition berechnet (siehe Tabelle 9.2). Es ergaben sich keine statistisch bedeutsamen linearen Zusammenhänge. In Anlehnung an das Vorgehen von Lupien und Kollegen (Lupien et

al., 2002) wurde der nicht-lineare Zusammenhang der absoluten Cortisolkonzentrationen mit den Gedächtnisleistungen in freier Erinnerung und Rekognition für die verschiedenen Versuchsbedingungen berechnet. Hierzu wurde regressionsanalytisch eine Kurvenanpassung vorgenommen. In Tabelle 9.3 finden sich die linearen und quadratischen Zusammenhänge zwischen Cortisolkonzentration während des Lernens (+35 min. an Tag 1) und während der Abrufung (+35 min. an Tag 2) und Gedächtnisleistung (Freie Erinnerung und Rekognitionsleistungen). Es konnten nach Bonferoni-Korrektur des Signifikanzniveaus keine signifikanten linearen bzw. quadratischen Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Tabelle 9.2: Korrelationen zwischen Anzahl frei erinnerter bzw. wiedererkannter Wörter (P_r) und der stressinduzierten Sekretion an Cortisol (Peak Cortisol), ζ -Amylase (Peak AA) und der Herzraterreaktion (Peak HR) für die verschiedenen Versuchsgruppen (Zeitpunkt des Stressors).

Gedächtnismaß	Physiol. Variable	Gruppe (Zeitpunkt des Stressors)	
		vor Lernen	vor Abrufung
Freie Erinnerung x	Peak Cortisol	.04 (n=19)	.16 (n=19)
	Peak HR	-.09 (n=18)	.15 (n=18)
	Peak AA	-.02 (n=19)	-.07 (n=19)
Rekognition (P_r) x	Peak Cortisol	-.09 (n=19)	-.17 (n=19)
	Peak HR	-.11 (n=18)	-.05 (n=18)
	Peak AA	-.02 (n=20)	-.09 (n=20)

Tabelle 9.3: Lineare und quadratische Determinationskoeffizienten (R^2) zwischen absoluter Cortisolkonzentration während (a) Lernen der Wörter bzw. (b) Abrufung der Wörter und den Gedächtnisleistungen in den verschiedenen Versuchsgruppen (Zeitpunkt des Stressors).

a) Absolute Cortisolkonzentration während Lernen				
Gedächtnismass	Modell	Gruppe (Zeitpunkt des Stressors)		
		vor Lernen	vor Abrufung	Kontrollbed.
Freie Erinnerung	Linear	.00	.24*	.04
	Quadratisch	.01	.34*	.06
Rekognition (P_r)	Linear	.06	.13	.18
	Quadratisch	.16	.15	.25
b) Absolute Cortisolkonzentration während Abrufung				
Gedächtnismass	Modell	Gruppe (Zeitpunkt des Stressors)		
		vor Lernen	vor Abrufung	Kontrollbed.
Freie Erinnerung	Linear	.00	.12	.11
	Quadratisch	.00	.17	.15
Rekognition (P_r)	Linear	.05	.01	.19
	Quadratisch	.05	.02	.26

Der tendenzielle Zusammenhang zwischen absoluter Cortisolkonzentrationen und Leistungen in der freien Erinnerung in der Gruppe der vor der Abrufung gestressten Probanden stellte sich als positive Korrelation heraus, wobei der quadratische Zusammenhang einen u-förmigen Verlauf annimmt.

9.3.6. Moderierender Einfluss der emotionalen Valenz des Lernmaterials

Um der Frage nachzugehen, ob die emotionale Valenz des Lernmaterials einen moderierenden Einfluss auf den Effekt des akuten Stresses auf die freie Erinnerung hat, wurden die Antworten hinsichtlich der Probanden anhand der oben genannten Wortnormen (Hager & Hasselhorn, 1994) nach Kategorien (negativ, neutral, positiv) ausgewertet (siehe Abbildung 9.5).

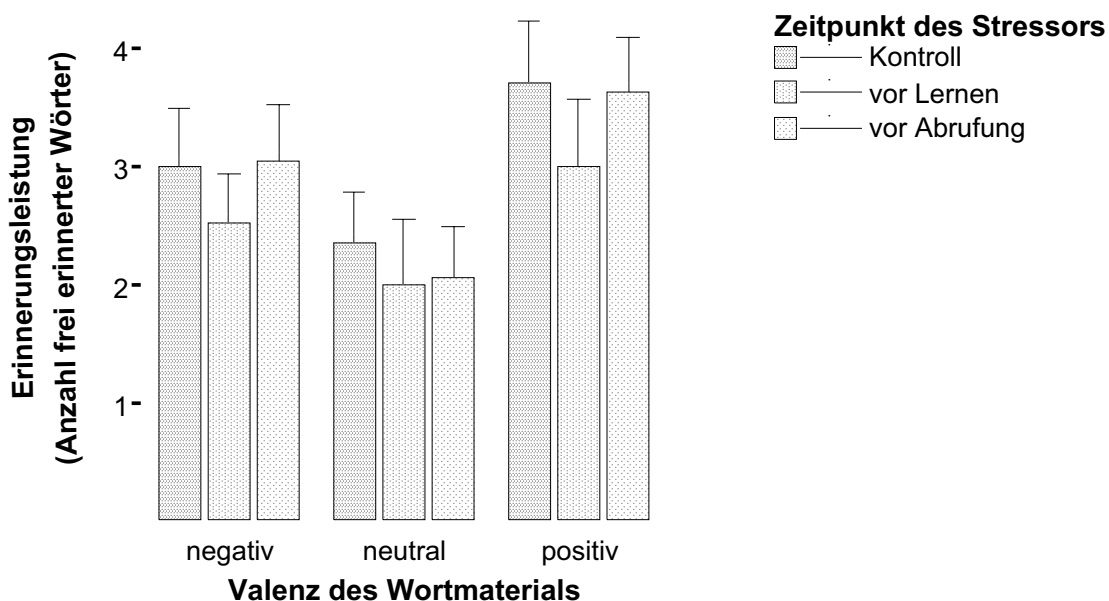


Abbildung 9.5: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung (Zeitpunkt des Stressors) auf die freie Erinnerungsleistung der gelernten Wortliste (Anzahl erinnerter Wörter) für Wörter unterschiedlicher Valenz; Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

Zur statistischen Absicherung der Unterschiede wurde eine zweifaktorielle ANOVA (Gruppe x Valenz) mit Messwiederholung auf dem Faktor (Valenz) berechnet. Erwartungsgemäß zeigte sich ein deutlicher Haupteffekt der Valenz: Positive und negative Wörter wurden im Vergleich zu neutralen Wörtern deutlich häufiger erinnert ($F_{2,104}=10.94$; $p<.001$; $\eta^2=.17$). Weder der Haupt-

effekt für die Versuchsgruppe ($F_{2,52} < 1$; $p < .50$; vgl. oben) noch der Effekt der Wechselwirkung ($F_{4,104} < 1$; $p > .50$) erreichten das Signifikanzniveau. In einem weiteren Schritt untersuchten wir den moderierenden Einfluss von Valenz und Bildhaftigkeit auf die Rekognitionsleistungen (siehe Abbildung 9.6). In einer dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung auf zwei Faktoren (Valenz und Bildhaftigkeit), konnte ebenfalls ein deutlicher Haupteffekt der Valenz und die Bildhaftigkeit nachgewiesen werden ($F_{2,106} = 8.51$; $p < .001$; $\xi^2 = .14$ bzw. $F_{1,53} = 16.40$; $p < .001$; $\xi^2 = .23$). Zudem zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung beider Faktoren ($F_{2,106} = 3.40$; $p < .05$; $\xi^2 = .06$), die darin besteht, dass die Bildhaftigkeit bei positiven Wörtern den stärksten Effekt hatte. Schließlich ergab sich eine tendenzielle Wechselwirkung zwischen dem Zeitpunkt des Stressors (Gruppe) und der Valenz, die sich folgendermaßen beschreiben lässt: Ausschließlich bei positiven Wörtern zeigten sich verminderte Rekognitionsleistungen in den beiden Gruppen, die den TSST absolviert hatten, verglichen mit der Kontrollgruppe ($F_{4,106} = 2.33$; $p < .061$).

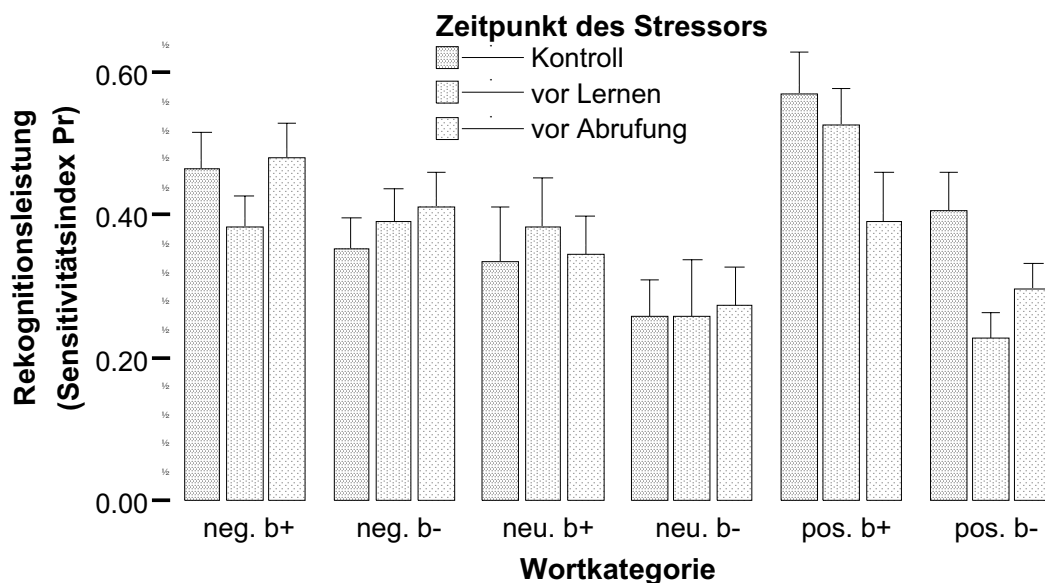


Abbildung 9.6: Effekte von akutem Stress zu verschiedenen Zeitpunkten in der Gedächtnisbildung (Zeitpunkt des Stressors) auf die Rekognitionsleistung (Sensitivitätsindex P_r) für Wörter unterschiedlicher Valenz (neg=negativ; neu=neutral; pos=positiv) und Bildhaftigkeit (b+=hohe Bildhaftigkeit; b-=geringe Bildhaftigkeit); Die Balken stellen Mittelwerte und Standardfehler dar.

Ein weiterer Einfluss der Bildhaftigkeit auf diesen Zusammenhang in Sinne einer Wechselwirkung 2.Ordnung konnte nicht bestätigt werden ($F_{4,106} = 1.62$; $p < .175$). Alle anderen Effekte waren nicht signifikant (alle $F < 1$; $p > .50$).

9.4. Diskussion

Vermutet wurde aufgrund der in der Literatur berichteten Ergebnisse ein negativer Effekt des Laborstressors auf die Abrufung des neutralen Wortmaterials. Dieser Effekt sollte lediglich bei den Probanden mit signifikanter stressinduzierter Cortisolreaktion auftreten. Keiner der erwarteten Effekte konnte nachgewiesen werden.

Da die Effekte von Cortisol auf das Gedächtnis dosisabhängig sind und negative lineare Korrelationen bei dem angenommenen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang nur im oberen Konzentrationsbereich zu erwarten sind, scheint eine genauere Betrachtung der durch den Laborstressor erreichten Cortisolkonzentrationen angebracht.

Im dritten Experiment wurde in der Bedingung „Stress vor dem Lernen“ im Mittel etwa eine Verdopplung der Cortisolkonzentration erreicht, für die Gruppe der vor dem Abrufen gestressten Probanden hingegen etwa eine Verdreifachung. Damit waren die Cortisolreaktionen deutlich höher als in der rein weiblichen Untersuchungsstichprobe des zweiten Experimentes. Trotz dieser deutlichen Stressreaktion des Speichelcortisols konnte kein Gruppenunterschied hinsichtlich der Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. In beiden Stressbedingungen zeigten einige Probanden keine Erhöhung des Speichelcortisol in Reaktion auf den TSST („Non-responder“). Auch nach Ausschluss dieser Probanden ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Gedächtnisleistungen. Die maximale Konzentration an freiem Cortisol im Speichel lag im vorliegenden Experiment im Mittel bei etwa 20 nmol/l, und somit weit unter den Konzentrationen (50 und 70 nmol/l), die in anderen Untersuchungen mit Applikation exogener Glukokortikoide im Mittel erreicht wurden (Buchanan & Lovallo, 2001; de Quervain et al., 2000; Fehm-Wolfsdorf et al., 1993; Kirschbaum et al., 1996b). Insofern ist denkbar, dass sich die stressinduzierten Cortisolkonzentrationen immer noch in einem zu niedrigen Bereich bewegten, um bedeutsame Gedächtniseinbußen hervorzurufen. Eine weitere Erklärung für die fehlenden Gruppenunterschiede sind die relativ hohen Intragruppenvarianzen in den Gedächtnisleistungen. Hohe Intragruppenvarianzen vermindern bei konstanten Mittelwertsunterschieden die Effektgröße, so dass die Teststärke der vorliegenden Untersuchung als zu gering angesehen werden muss. Möglicherweise liegt ein erheblicher Anteil der Varianz in der mangelhaften Reliabilität der hier verwendeten Gedächtnisvariablen begründet (Buchner & Wippich, 2000).

Als zweite Hypothese erwarteten wir einen negativen Zusammenhang zwischen Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen, und einen positiven zwischen den Indikatoren adrenerger Aktivierung und den Gedächtnisleistungen. Diese Effekte sollten lediglich in den vor der Abrufung gestressten Probandenstichproben nachzuweisen sein.

Die Ergebnisse des zweiten Experimentes konnten hinsichtlich der korrelativen Zusammenhänge zwischen Cortisolsekretion, adrenerger Aktivierung und Gedächtnisleistungen entgegen der Erwartungen nicht repliziert werden. Obwohl frühere Ergebnisse einen stärkeren Zusammenhang zwischen individueller endokriner Stressreaktion und deklarativen Gedächtnisleistungen bei Männern nahe legen (Kirschbaum et al., 1996b; Wolf et al., 2001), konnten in der vorliegenden Studie keinerlei Zusammenhänge nachgewiesen werden. Mögliche Erklärungen liegen in der Höhe der Cortisolreaktion und, wie schon in Experiment 2 diskutiert, in der mangelnden Validität bzw. Sensitivität der Cortisolerhebung (bzw. Indexberechnung) und der Gedächtnisvariablen.

Deutliche korrelative Zusammenhänge konnten im Tiermodell v.a. in Dose-Response-Studien gefunden werden, in welchen die Konzentration an zirkulierenden GC in einem weiten Bereich streuten. In der Regel wurden Konzentrationen außerhalb des physiologischen Bereichs mit Konzentrationen im physiologischen Bereich verglichen (Zusammenfassung bei Lupien & McEwen, 1997). Im hier vorliegenden Experiment lagen hingegen fast ausnahmslos alle Konzentrationen im unteren bis mittleren physiologischen Bereich. Dies könnte die fehlenden deutlichen Zusammenhänge erklären. In zukünftigen Studien könnten Extremgruppenvergleiche durchgeführt werden, für die jedoch wesentlich größere Stichproben notwendig wären.

Wie bereits mehrfach erwähnt, scheint es einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen zirkulierenden GC und Gedächtnisfunktionen im Tiermodell zu geben (de Kloet et al., 1999; Lupien & McEwen, 1997). Selbst wenn man einen ähnlichen nicht-linearen Zusammenhang beim Menschen annimmt, ist bei relativ geringer Streuung der Cortisolkonzentrationen im mittleren Bereich nur mit einem geringen Zusammenhang zu rechnen. Im vorliegenden Experiment konnte auch für eine regressionsanalytisch vorgenommene Kurvenanpassung kein entsprechend negativ quadratischer Zusammenhang nachgewiesen werden.

Wie schon in der Diskussion zu Experiment 2 erwähnt, ist es darüber hinaus fraglich, ob die Berechnung der relativen Cortisolreaktion brauchbar ist,

um korrelative Zusammenhänge aufzudecken. Korrelative Zusammenhänge wurden im Tiermodell in der Regel anhand der absoluten Konzentrationen an zirkulierenden GC nachgewiesen (Diamond et al., 1992; Kovacs et al., 1977; Lupien & McEwen, 1997). Insofern ist es möglich, dass die Inkonsistenzen auf die unterschiedliche Operationalisierung der GC-Sekretion zurückzuführen sind.

Die in Experiment 2 gefundenen positiven Zusammenhänge zwischen Arousal und Gedächtnisleistungen konnten nicht repliziert werden. Weder waren die Korrelationen zwischen der Stressreaktion der Herzrate und verschiedenen Gedächtnisleistungen statistisch bedeutsam, noch die Zusammenhänge mit der stressbedingten Erhöhung der ζ -Amylase. Die Aktivität der ζ -Amylase im Speichel und der Herzfrequenz wurden als noninvasive Operationalisierungen adrenerger Aktivität gewählt. Es ist jedoch anzumerken, dass nach heutiger Befundlage beide Marker wahrscheinlich nur eine sehr grobe Abschätzung der Konzentration an peripheren Katecholaminen liefern. Insgesamt stellt sich demnach die Frage nach der Validität beider Parameter. Obwohl ein Zusammenhang zwischen der ζ -Amylase Aktivität und peripheren Katecholaminen für physiologische Stressoren nachgewiesen werden konnte (Chatterton et al., 1996), ist der Zusammenhang für psychologischen Stress noch unklar. Zwar konnten wir einen bedeutsamen Anstieg der ζ -Amylase Aktivität in Reaktion auf einen kurzen psychosozialen Stressor feststellen (was in Übereinstimmung mit einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe Chatterton (1997) ist), dieser war jedoch nicht konsistent über alle Probanden zu beobachten. Insofern ist wahrscheinlich ein erheblicher Anteil der beobachteten Varianz in der Aktivität der ζ -Amylase auf Störvariablen zurückzuführen, was einen eventuell zugrunde liegenden korrelativen Zusammenhang vermindern würde. Ähnliche Erklärungen bieten sich für den fehlenden Zusammenhang zwischen Herzrate und Gedächtnisleistungen an. In der Literatur finden sich im Hinblick auf Herzrate und periphere Katecholamine wenn überhaupt nur mittlere bis geringe korrelative Zusammenhänge (Dimsdale et al., 1987; Dimsdale & Ziegler, 1991). Da die erwarteten Effekte unter anderem über periphere Katecholamine vermittelt zu sein scheinen, sollten sich weitere Studien direkterer Schätzer der adrenergen Aktivität bedienen z.B. mittels wiederholter Erhebung peripherer Katecholamine im Plasma.

Buchanan und Lovallo konnten in einer Studie mit Bildern zeigen, dass die Gabe von 20mg Hydrocortison die Gedächtnisleistungen für emotional erregende Bilder steigert, nicht jedoch für neutrale Bilder (Buchanan & Lovallo, 2001). Demzufolge erwarteten wir im vorliegenden Experiment differentielle

Effekte der emotionalen Valenz der Wörter. Genauer gesagt sollten die Gruppen, die dem Laborstressor ausgesetzt worden waren, emotional erregende Wörter besser erinnern verglichen mit der Kontrollgruppe. Gleichzeitig sollte sich der gegenteilige Effekt bei den neutralen Wörtern zeigen. Dieser Effekt war nicht nachzuweisen. Zwar wurden die neutralen Wörter im Vergleich zu den emotional erregenden Wörtern (positiv wie negativ) schlechter erinnert. Ein Effekt des Laborstressors konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Es ergab sich sogar eine gegenteilige Tendenz für die positiven Wörter. Sie wurden von Probanden, die den TSST absolviert hatten tendenziell schlechter erinnert, als von Probanden der Kontrollgruppe.

Es wird angenommen, dass emotionale Stimuli die Aktivität im limbischen System v.a. der Amygdala modulieren (Cahill et al., 1995; Herman et al., 1996; McGaugh et al., 1996). Das verbesserte Gedächtnis für emotionales Material beruht nach dieser Ansicht auf der Interaktion zwischen amygdalärer Aktivität und zirkulierenden Stresshormonen (McGaugh, 2000). Denkbar ist, dass in der vorliegenden Studie, die emotionale Erregung, die durch die dargebotenen Wörter induziert wurde, nicht ausreichte um signifikante neuronale Veränderungen zu bewirken. Allein die Dauer der Darbietung könnte zu gering gewesen sein, um die neuronale Aktivität in der Amygdala zu verändern.

Der gedächtnisvermindernde Effekt bei positiven Wörtern kann womöglich eher mit psychologischen Mechanismen erklärt werden. Insgesamt wurden mehr positive Wörter erinnert als negative und dies wiederum häufiger als neutrale. Dies stimmt mit einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlichem Lernmaterial überein (Otto, Euler, & Mandl, 2000). Zudem gilt der sogenannte Stimmungs-Kongruenz-Effekt inzwischen als empirisch gut gesichert: Positives Material wird bei positiver Stimmung besser, negatives bei negativer Stimmung erinnert und dies sowohl bei Stimmungsmanipulation während es Lernen als auch während des Abrufens (Blaney, 1986). Dies könnte den negativen Effekt des Stressors bei den positiven Wörtern erklären: Die negative Stimmung, die durch den Stressor induziert wurde, interferierte möglicherweise mit der positiven Valenz der zu lernen oder abzurufenen Wörter. Damit übereinstimmend zeigte sich (gemessen mit den Skala „Ruhe“ des MDBF) in der vor dem Lernen gestressten Gruppe eine deutliche höhere Unruhe und Anspannung zum Zeitpunkt der Akquisition im Vergleich zur Kontrollgruppe (vL: 13.15 +/- 3.4; vA: 13.85 +/- 3.7; K: 16.82 +/- 3.0; $F_{2,56}=5.94$; $p<.006$), und ein ebensolcher Unterschied bei der vor dem Abrufen gestressten Gruppe zum Zeitpunkt der Abrufung verglichen mit den beiden anderen Gruppen (vL: 16.21 +/- 2.6; vA: 14.50 +/- 3.1; K: 17.29 +/-

3.1; $F_{2,56}=4.32$; $p<.02$). Ein ähnliches Bild ergab sich für die Stimmung (gemessen mit der Skala „Gehobene Stimmung“ des MDBF), wenn auch nicht in ebensolcher Deutlichkeit (vL: 14.60 +/- 4.2; vA: 14.20 +/- 3.3; K: 16.82 +/- 3.2; $F_{2,56}=2.72$; $p=.075$ bzw. vL: 16.74 +/- 2.4; vA: 14.80 +/- 3.2; K: 16.59 +/- 3.8; $F_{2,56}=2.246$; $p=.116$). Somit liegen die durch den Laborstressor bedingten Unterschiede in der erwarteten Richtung und könnten den selektiven Effekt bei den positiven Wörtern erklären. Widersprüchlich ist jedoch der fehlende gedächtnisfördernder Effekt bei den negativen Wörtern. Weitere Studien sind nötig, um den moderierenden Effekt der Valenz des Wortmaterials auf die Erinnerungsleistungen zu untersuchen. Generell ist zu klären, ob es sich bei den oftmals beobachteten Valenzeffekten, um physiologisch vermittelte Vorgänge handelt, oder ob sie vielmehr motivationale Prozesse widerspiegeln.

Zusammengefasst konnte auch in Experiment 3, obwohl die stressinduzierte Cortisolreaktion durch Auswahl einer rein männlichen, nicht-rauchenden Stichprobe maximiert wurde, kein Effekt des Stressors auf das verbal-deklarative Gedächtnis nachgewiesen werden. Es zeigten sich entgegen der Erwartungen und in Widerspruch zu den Ergebnisse aus Experiment 2 keine bedeutsamen linearen Zusammenhänge zwischen physiologischen Stressreaktionen und Gedächtnisleistungen. Schließlich konnte ein geringer moderierender Effekt der emotionalen Valenz des Wortmaterials auf die Erinnerungsleistungen nachgewiesen werden, der jedoch nicht in der erwarteten Richtung lag und es somit fraglich ist, ob es sich dabei um einen endokrinologisch vermittelten Effekt handelt.

10. Zusammenfassende Diskussion

10.1. Effekte von Stress und stressinduzierter Cortisolsekretion

In keinem der hier berichteten Experimente konnten negative Effekte des moderaten psychosozialen Stressors auf die Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Dies widerspricht zum einen den aus theoretischen und empirischen Vorarbeiten abgeleiteten Hypothesen, zum anderen den wenigen in der Literatur berichteten Studien an älteren Probanden, die einen solchen Effekt nachweisen konnten (Lupien et al., 1997; Wolf et al., 1998). Die Ergebnisse sind jedoch konsistent mit Studien an jungen Probanden, bei denen ebenfalls keine negative Effekte aufgezeigt werden konnten (Wolf et al., 2001; Wolf et al., 2002b).

Es liegt bei dieser Divergenz auf der Hand, das Alter als moderierenden Faktor in Betracht zu ziehen. Ältere Menschen sind unter Umständen anfälliger für die negativen Effekte von Stress und der damit verbundenen GC-Ausschüttung. Tatsächlich existiert eine ganze Reihe von Studien, die einen Zusammenhang zwischen chronischer erhöhter Aktivität der HPA-Achse und kognitiven Leistungseinbußen im Alter aufzeigen konnten. Die Übertragbarkeit auf die Effekte akut erhöhter GC ist jedoch fraglich, zumal eine erst kürzlich erschienene Untersuchung von Wolf und Mitarbeitern diese Annahme nicht stützt (Wolf et al., 2002a), wobei ein genereller Leistungsunterschied zwischen jungen und alten Probanden durchaus nachzuweisen war. Es gibt jedoch Befunde aus dem Tiermodell, die indirekt auf die erhöhte Vulnerabilität neuronaler Vorgänge für die negativen Effekte von GC im Alter hinweisen. Zum Beispiel wirkt sich die Adrenalektomie bei älteren Ratten stärker auf die neuronale Plastizität aus als bei jungen Ratten (Kerr et al., 1989). Weitere Untersuchungen sind nötig zur Klärung der Frage, ob das Alter ein moderierender Faktor auf den Zusammenhang zwischen GC und kognitiven Leistungen beim Menschen ist.

Weiterhin fällt auf, dass in den beiden Untersuchungen mit negativen Effekten ein Messwiederholungsdesign verwendet wurde (Lupien et al., 1997; Wolf et al., 1998). In beiden Untersuchungen folgte die Stressbedingung auf die Kontrollbedingung, was Sequenzeffekte als mögliches Problem wahrscheinlich erscheinen lässt. Auf der einen Seite sind Übungseffekte möglich,

welche mit einer Leistungssteigerung einhergehen sollten und damit gegen die Hypothese arbeiten würden. Auf der anderen Seite sind in einem zwei-stündigen Experiment (Lupien et al., 1997) Ermüdungseffekte nicht auszuschließen, diese würde hypothesenkonsistente Ergebnisse befördern. Beide Effekte sind unter Umständen mit den Effekten der endokrinologischen Stressreaktion konfundiert und machen die eindeutige Interpretation der Ergebnisse problematisch. Messwiederholungspläne in diesem Zusammenhang haben jedoch auch Vorteile, da mit ihnen interindividuelle Unterschiede keine Fehlervarianz darstellen, welche die Effekte mindern. Eine Möglichkeit wäre, Messwiederholungspläne auszubalancieren.

Als weiterer moderierender Faktor müssen Geschlechtsunterschiede diskutiert werden. Der Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion und Gedächtnisleistungen erscheint für Männer deutlicher ausgeprägt als für Frauen (Wolf et al., 2001). Vermutungen gehen dahin, dass weibliche Geschlechtshormone einen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang zwischen GC und Gedächtnisleistungen haben. Dies könnte die geringen negativen Korrelationen in Experiment 2 erklären, nicht jedoch die fehlenden Korrelationen in Experiment 3 und in den beiden anderen Studien von Wolf et al. (2001; 2002b). Bekannt ist zudem, dass Frauen in der präovulatorischen Phase ihres Zyklus verminderte stressinduzierte Cortisolreaktion zeigen (Kirschbaum et al., 1999), was wiederum die Effekte von Stress auf kognitive Variablen vermindern könnte. Insofern können die fehlenden Gruppeneffekte der ersten beiden hier berichteten Studien auch damit erklärt werden, dass es sich um rein weibliche Stichproben handelte. Erklärungsbedürftig bleiben jedoch nach wie vor die Ergebnisse der dritten Untersuchung, in der sich auch bei Männern keine negativen Effekte des Laborstressors zeigten.

Da aus tierexperimentellen Untersuchungen deutlich hervorgeht, dass die Effekte von GC dosisabhängig sind (Diamond et al., 1992; Kovacs et al., 1977; Lupien & McEwen, 1997), ist ein besonderes Augenmerk auf die Höhe der stressinduzierten Cortisolausschüttung zu richten. Aus Dose-Response Tierstudien ist bekannt, dass der Zusammenhang zwischen GC-Konzentration und verschiedenen Leistungen des Gedächtnisses nicht linear ist, sondern einen umgekehrt u-förmigen Verlauf nimmt (Gold & Van Buskirk, 1976; Kovacs et al., 1977). Bei sehr geringen GC-Konzentrationen (zum Beispiel durch Adrenalektomie) sind verminderte Gedächtnisleistungen zu beobachten sind. Diese verbessern sich, wenn ein physiologisches Niveau an GC durch entsprechende Substitution wieder hergestellt wird (Conrad et al., 1997; McCormick et al., 1995; Mitchell & Meaney, 1991). Erhöht man jedoch

die GC-Konzentrationen weit über physiologisches Niveau durch Applikation synthetischer GC, dann treten Beeinträchtigungen des Gedächtnisses auf (Conrad, Lupien, Thanasoulis, & McEwen, 1996b; de Quervain et al., 1998; Greidanus, 1970; Roozendaal & McGaugh, 1996a). Wahrscheinlich spielt die unterschiedliche Affinität der beiden Typen von Steroidrezeptoren eine vermittelnde Rolle: Bei niedrigen Konzentrationen sind MC-Rezeptoren in hoher Anzahl aktiv, während GC-Rezeptoren nahezu unbesetzt sind; bei hohen Konzentrationen hingegen sind die GC-Rezeptoren in großer Anzahl besetzt. Das heißt: Gedächtnisbeeinträchtigungen sind nur zu erwarten, wenn GC-Rezeptoren in bedeutsamer Anzahl besetzt sind. (Conrad et al., 1997).

Aufgrund dieser Überlegungen sind ausgehend von einem physiologischen basalen Niveau Beeinträchtigungen des Gedächtnisses erst ab einer starken Erhöhung der absoluten Konzentration an GC zu erwarten. In den hier berichteten Experimenten bewegten sich alle stressinduzierten Konzentrationen in einem mittleren physiologischen Bereich, wie er üblicherweise unter moderatem Stress beobachtet wird, obwohl in allen drei Experimenten signifikante Cortisolanstiege als Reaktion auf den TSST zu verzeichnen waren. In Experiment 1 betrug die relative Konzentrationserhöhung etwa 6 nmol/l bzw. 55%, in Experiment 2 etwa 5 nmol/l bzw. 28% (vor Lernen) und 10 nmol/l bzw. 80% (vor Abrufung) erreicht. In Experiment 3 waren es entsprechend 6.7 nmol/l bzw. 93% (vor Lernen) und 12.8 nmol/l bzw. 173% (nach Lernen); wenn man Non-responder ausschließt, 12 nmol/l bzw. 166% (vor Lernen) und 16.5 nmol/l bzw. 366% (nach Lernen). Insofern kann zumindest für Experiment 3 nicht von geringen relativen Cortisolanstiegen ausgegangen werden, wenn auch durch die gewählte Uhrzeit (nachmittags) die absoluten Cortisolkonzentrationen immer noch im mittleren bis unteren Bereich liegen. Somit ist denkbar, dass die absoluten Cortisolkonzentrationen nicht ausreichen, um messbare Beeinträchtigungen in den erhobenen Gedächtnisvariablen hervorzurufen. Betrachtet man jedoch die beiden Studien, die negative Effekte des Stressors nachweisen konnten (Lupien et al., 1997; Wolf et al., 1998), so zeigen sich keineswegs stärkere Effekte des Stressors auf die Cortisolsekretion. Im Gegenteil: Der Anstieg betrug in der Studie von Wolf und Kollegen (Wolf et al., 1998) etwa 30%, was mit den mittleren Cortisolreaktion in Experiment 1 und 2 vergleichbar ist. Was die Studie von Lupien und Mitarbeitern betrifft, kann bezweifelt werden, ob der beobachteten Cortisolanstieg überhaupt auf den akuten Stressor zurückzuführen sind, da die höchste Konzentration an Cortisol vor dem Stressor gemessen wurde (Lupien et al., 1997). Nimmt man hinzu, dass die Cortisolreaktionen in beiden anderen Untersuchungen von Wolf und Mitarbeitern mit einer Verdopplung deut-

lich höher lagen, ist die Divergenz zwischen den Humanstudien schwer allein durch Konzentrationsunterschiede zu erklären.

Mit Blick auf die referierten Applikationsstudien im Humanbereich, sind negative Effekte von GC auf das deklarative Gedächtnis v.a. dann nachzuweisen, wenn die Konzentrationen an endogenem Cortisol sehr hoch waren und/oder wenn GC über längere Zeit verabreicht wurden (Newcomer et al., 1994; Newcomer et al., 1999). Die kurzzeitige, niedrig dosierte Gabe scheint eher einen gedächtnisfördernden Effekt zu haben (Beckwith et al., 1986; Lupien et al., 2002). Dazu im Widerspruch stehen allerdings Ergebnisse einer Studie von Abercrombie und Mitarbeitern (Abercrombie et al., in press). Hier steigerte die Gabe von 20mg und 40mg Cortisol die Gedächtnisleistungen für verbales und visuelles Material.

Die Ergebnisse im Tiermodell erscheinen diesbezüglich konsistenter (Lupien & McEwen, 1997). Sehr hohe und sehr niedrige Konzentrationen an GC haben negative Effekte auf Gedächtnis und Kognition im Tiermodell. Ebenso konnte in einigen Studien negative Effekte von Stress nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zu Humanstudien: Die eingesetzten Stressoren evozieren eine endogene GC Ausschüttung, die mit der höheren Dosierungen exogener Applikation vergleichbar sind. Man kann annehmen, dass die eingesetzten Stressoren (Elektroschocks, „restraint streß“, „handling“, usw.) wesentlich belastender für die Tiere sind, als die in Humanstudien eingesetzten Stressoren für die betreffenden Probanden; diese werden von den meisten Probanden als moderat empfunden und führen entsprechend zu mittleren Cortisolanstiegen, die auch im Alltag zu beobachten sind. Insofern könnte die stressinduzierte Sekretion an GC im Tiermodell deutlich höher sein als beim Menschen. So lagen die durch Stress evozierten Corticosteronkonzentrationen bei Ratten in einigen Experimenten in einem Bereich, der den Konzentrationen entspricht, die nach Applikation üblicher Dosierungen von Corticosteron erreicht werden (de Quervain et al., 1998; Diamond & Rose, 1994; Shors, Foy, Levine, & Thompson, 1990).

Eine weitere Erklärung für die fehlenden negativen Gedächtniseffekte kurzzeitiger Stressoren beim Menschen muss diskutiert werden. Stress führt zu einer ganzen Reihe von physiologischen und psychologischen Anpassungsreaktionen, von denen die Ausschüttung von GC nur eine ist. Neben der Aktivierung der HPA-Achse einschließlich der Ausschüttung von CRH, ACTH und endogenem Cortisol, führt er zur Aktivierung des autonomen Nervensystems mit der Ausschüttung von Katecholaminen in der Peripherie und im ZNS und zu einer ganzen Reihe weiterer Reaktionen, die kognitive Prozesse beeinflussen können. Auf der anderen Seite vermindert exogen appliziertes

Cortisol (oder andere synthetische GC) über Feedback-Mechanismen die Aktivität der HPA-Achse und hemmt damit die endogene Ausschüttung von körpereigenem Cortisol und ACTH (Dallman et al., 1987; Jacobson & Sapolsky, 1991). Systemisch betrachtet handelt es sich also um kaum vergleichbare Zustände, die durch Applikation von exogenem Cortisol und Induktion endogener Cortisolausschüttung durch Stress erzielt werden. Dieser Umstand ist zu berücksichtigen, versucht man die Ergebnisse beider Paradigmen zu integrieren.

Zudem konnten zum Beispiel für ACTH deutliche kognitive Effekte nachgewiesen werden. In einer Serie von Experimenten konnte die Gruppe um Jan Born zeigen, dass die intravenöse Gabe von ACTH 4-10 die selektive Aufmerksamkeit (operationalisiert mittels ereigniskorrelierter Potentiale im EEG) negativ beeinflusst. Die abhängige Variable in diesen Studien war die Negativierung im ERP, die typischerweise bei dichotischem Hören bei den Reizen auftritt, auf welche die Aufmerksamkeit des Probanden gerichtet ist (auch „negative displacement“ oder „processing negativity“ genannt). Diese Negativierung fällt nach Gabe von ACTH 4-10 geringer aus, was auf eine Verminderung der selektiven Aufmerksamkeit aufgrund der Aktivierung der HPA-Achse schließen lässt (Born, Fehm-Wolfsdorf, Pauschinger, & Fehm, 1987; Born et al., 1990). Dieses Phänomen ist deutlich dosisabhängig, wobei mit steigender Dosierung die Verminderung der Negativierung zunimmt (Born et al., 1987). Zudem tritt dieses Phänomen erst 30 Minuten nach Gabe von ACTH auf und ist sowohl unmittelbar nach der Infusion, als auch später (Stunden, Tage) nicht zu beobachten (Born et al., 1990). Die Cortisolsekretion war in der beschriebenen Studie nicht beeinflusst, so dass ein indirekter Effekt durch Erhöhung der Cortisolfreisetzung unwahrscheinlich ist. Dennoch sind die Effekte von Cortisol und ACTH unter akutem Stress wahrscheinlich konfundiert.

Gedächtnisfördernde Wirkungen anderer stressreaktiver Hormonsysteme sind eine weitere möglich Erklärung. So sind zum Beispiel für akute adrenerge Aktivierung im Tiermodell wiederholt positive Effekte auf kognitive Funktionen bzw. Gedächtnis nachgewiesen worden (Rooszendaal, Quirarte, & McGaugh, 1997 – für eine Übersicht). Auch im Humanbereich gibt es inzwischen einige Untersuchungen, die gedächtnisfördernde Effekte peripherer und zentralnervöser adrenerger Aktivierung aufzeigen konnten (Cahill et al., 1994; O'Carroll et al., 1999b; Soetens et al., 1993). Neben den vermuteten direkten neuronal vermittelten Wirkungen peripherer adrenerger Aktivierung, sind indirekte Effekte über die Modulation des Glukosemetabolismus denkbar (Benton, Owens, & Parker, 1994; Parker & Benton, 1995). Positive

Effekte auf Lernen und Gedächtnis durch relativ geringe Anstiege im Blutglucosespiegel konnte in einer Vielzahl von Studien im Tiermodell (Gold, 1986, 1995; Messier, Durkin, Mrabet, & Destrade, 1990; Packard & White, 1990) und beim Menschen (Hall, Gonder-Frederick, Chewning, Silveira, & Gold, 1989; Manning, Hall, & Gold, 1990) nachgewiesen werden. Diese Effekte sind dosisabhängig und spiegeln gewissermaßen die Effekte peripherer Katecholamine (s.o.). Katecholamine erhöhen tatsächlich innerhalb kürzester Zeit den Glucosespiegel durch Aktivierung von Glucose aus der Leber und könnten somit indirekt eine gedächtnisfördernde Wirkung ausüben. Demzufolge ist es denkbar, dass die direkten bzw. indirekten Effekte peripherer Katecholamine den negativen Effekt von stressinduziertem Cortisol auf das deklarative Gedächtnis vermindern.

Weitere endokrine und neurokrine Systeme sind nach heutigem Kenntnisstand stressreaktiv, das heißt sie werden durch akuten psychosozialen Stress in ihrer Aktivität verändert. Das mesocorticale Dopaminsystem, welches Projektionen zum PFC besitzt, reagiert sensitiv auf milden Stress (Übersicht bei: Deutch & Roth, 1990). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das präfrontale Dopaminsystem wichtig für kognitive Funktionen ist (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991), und dass eine Steigerung der Dopaminaktivität im PFC wahrscheinlich das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt (Murphy, Arnsten, Goldman-Rakic, & Roth, 1996). Insofern ist es möglich, dass die beobachteten Gedächtniseffekte von akutem Stress nicht ausschließlich über die klassischen Stresshormone der HPA-Achse und des SAS vermittelt sind, sondern weitere vermittelnde zentralnervöse Systeme existieren. Dies hätte weitreichende Folgen, was das Verständnis moderierender Faktoren betrifft, die in den weiteren Abschnitten diskutiert werden.

Schließlich können, wie in der Diskussion zu Experiment 1 bereits angesprochen auch motivationale Aspekte bestehende endokrinologische Effekte verstärken oder vermindern, je nach Richtung des Zusammenhangs. Denkbar ist, dass sich die Motivationslage der Probanden durch die Exposition des Stressors verändert, wobei sowohl leistungsfördernde Effekte, als auch leistungsvermindernde Effekte denkbar sind. Zusätzliche Modulationen durch die objektive Leistungsgüte während des Stressors, die subjektive Bewertung und Attribution von wahrgenommenem Erfolg und Misserfolg und Generalisierungstendenz auf das gesamte Setting des Experimentes sind nicht auszuschließen. Durch diese Ausführung wird deutlich, wie komplex die zugrunde liegenden Wechselwirkungen möglicherweise sind. Die Überprüfung einzelner moderierender Variablen ist jedoch prinzipiell möglich und Gegenstand laufender Untersuchungen.

Zusammengefasst kann man festhalten: Die stressinduzierten Cortisolkonzentrationen sind zu gering und die Konfundierung mit gedächtnisfördernden physiologischen und psychologischen Effekten des Stressors zu groß, um messbare Beeinträchtigungen hervorzurufen. Ziel weitere Untersuchungen könnte die experimentelle Kontrolle konfundierter psychologischer und endokrinologischer Variablen sein. Eine denkbare Strategie wäre, die gezielte Verminderung einzelner Aspekte der biologischen Stressreaktion (z.B. der Cortisolreaktion oder der autonomen Reaktion). Eine solche Untersuchung könnte den spezifischen Effekt der stressinduzierten endogenen Cortisolsekretion nachweisen.

10.2. Moderierender Einfluss der Gedächtnisphasen

Als eine weitere mögliche Erklärung für das Fehlen globaler negativer Effekte in einigen Untersuchungen in Tier- und Humanstudien wurden differentielle Effekte der Gedächtnisphasen diskutiert. De Quervain konnte in zwei Studien zeigen, dass GC vor allem die Abrufung deklarativer und räumlicher Gedächtnisinhalte beeinflussen (de Quervain et al., 1998; de Quervain et al., 2000). Dies könnte den fehlenden Effekt in Studien erklären, in welchen der Stressor bzw. die stressinduzierte Cortisolreaktion vornehmlich mit der Akquisition interferierte. Andererseits konnte auch in einem Experiment von Wolf und Mitarbeitern, die Stress vs. Kontrollbedingung vor dem Abrufen 4 Wochen zuvor gelernter Inhalte darboten kein Effekt nachgewiesen werden (Wolf et al., 2002b).

In Experiment 2 und 3 konnten wir ebenfalls keinen negativen Effekt des Stressors auf die Abrufung der Gedächtnisinhalte nachweisen. Die möglichen Ursachen für das Fehlen eines globalen negativen Effektes wurden im vorangegangenen Abschnitt diskutiert und können auch auf das Fehlen des abrufungsspezifischen Effektes übertragen werden.

Unter den Studien, welche die Effekte exogener GC auf das menschliche Gedächtnis untersuchten befindet sich außer der Studie von de Quervain (2000) nur eine weitere, welche explizit den Effekt auf die Abrufung der Gedächtnisleistungen untersuchte – diese konnte jedoch keine Effekte auf die Rekognitionsleistungen nachweisen (Lupien et al., 2002 – Experiment 2). So ist der Befund, was den spezifischen Effekt von GC auf die Abrufung bereits gelernter und konsolidierter Gedächtnisinhalte betrifft singular und wartet bislang auf eine Replikation.

Eine ganze Reihe von Tierstudien konnte hingegen einen positiven Effekt von GC auf die Gedächtniskonsolidierung nachweisen (Roozendaal, 2000; Roozendaal, Williams, & McGaugh, 1999b). Die positiven Effekte sind offenbar über spezifische Kerne der Amygdala vermittelt und setzen eine gleichzeitige Aktivierung adrenerger Rezeptoren voraus (Roozendaal et al., 1996; Roozendaal et al., 1999a). Insofern ist die Interpretation von Untersuchungen problematisch, in denen die Effekt von GC oder Stress auf Akquisition, Konsolidierung und Abrufung nicht zu trennen sind. Dieser Einwand trifft auf die meisten der bislang durchgeführten Studien zu, was eine mögliche Quelle inkonsistenter Ergebnisse ein könnte.

Die Kontrolle adrenerger Mechanismen wurde in den hier beschriebenen Studien nicht vorgenommen, so dass eine mögliche Modulation durch adrenerge Mechanismen nicht auszuschließen ist. Denkbar ist, dass der Stress, der durch das Lernparadigma hervorgerufen wird und die damit verbundenen physiologischen Prozesse mit den Effekten der exogenen GC-Gabe interferieren. Weitere mögliche modulierende Effekte des Lernsettings werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

10.3. Merkmale des Gedächtnistests, des Lernmaterials und des Settings

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Heterogenität der Befunde ergibt sich aus der unterschiedlichen Operationalisierung der abhängigen Variablen: den Gedächtnismaßen. Obwohl dieser Umstand beim Vergleich innerhalb der Humanuntersuchungen nicht so augenfällig ist, wie beim Vergleich zwischen Human- und Tierexperimenten, gibt es in den berichteten Humanstudien doch deutliche Unterschiede in der Art, wie Gedächtnisleistungen gemessen werden.

Aus klinischen Untersuchungen an neurologischen Patienten sind verschiedene funktionale Dissoziationen des Gedächtnisses bekannt. Eine weitgehend anerkannte Unterscheidung bezieht sich auf die Bewusstheit der Erinnerung, das heißt den Unterschied zwischen expliziter (deklarativer) und impliziter (non-deklarativer) Erinnerung. Im Hinblick auf die Effekte von GC wurde zum Beispiel die Vermutung untersucht, dass beim Menschen ausschließlich deklarative Gedächtnisleistungen betroffen sind, nicht jedoch non-deklarative. Hintergrund dieser Vermutung waren Ergebnisse, dass deklarative Gedächtnisleistungen maßgeblich durch den Hippocampus ver-

mittelt sind, und dass in dieser Gehirnstruktur eine sehr hohe Anzahl an Steroidrezeptoren nachzuweisen ist (Reul & de Kloet, 1985; Squire, 1992). Kirschbaum und Mitarbeiter konnten tatsächlich zeigen, dass ausschließlich die Leistungen in einem expliziten Test durch Gabe von Cortisol beeinträchtigt wurden (Kirschbaum et al., 1996b). Interessanterweise scheinen Wiedererkennungsaufgaben (Rekognition) weniger sensitiv für die Applikation von exogenen GC zu sein. Eine mögliche Erklärung ist, dass implizite Prozesse einen erheblichen Anteil an der Diskriminationsleistung zwischen alten (bereits gelernten) und neuen Items haben. Es wird vermutet, dass implizite Informationen (wie z.B. die Vertrautheit mit dem Reiz) die Leistungen v.a. bei Rekognitionsaufgaben beeinflussen – die explizite Leistung bei der Diskrimination in Wiedererkennungsaufgaben ist quasi durch implizite Prozesse kontaminiert (Nelson, McKinney, Gee, & Janczura, 1998).

In Experiment 1 versuchten wir den spezifischen Effekt auf das deklarative Gedächtnis mit Hilfe eines Laborstressors zu replizieren. Zwar konnten wir übereinstimmend mit den Vermutungen keine Effekte auf die Leistungen in einem impliziten Gedächtnistest nachweisen, für den expliziten Gedächtnistest konnten jedoch ebenfalls keine negativen Effekte nachgewiesen werden. Insofern kann dies weder als Beleg, noch als Widerlegung der Annahmen gewertet werden.

Es gibt jedoch andere Befunde, die Zweifel zulassen, dass ausschließlich hippocampal abhängige Gedächtnisleistungen von GC betroffen sind. Lupien und Kollegen konnten im einem Experiment zeigen, dass Leistungen des Arbeitsgedächtnis mindestens ebenso negativ durch exogen applizierte GC betroffen sind, wie deklarative Leistungen des Langzeitgedächtnisses (Lupien et al., 1999). Diese Befunde könnten auch erklären, warum Wiedererkennungsaufgaben wenig sensitiv für die akuten Effekte von GC sind – reine Diskriminationsleistungen zwischen neu und alt erfordern in geringerem Ausmaß eine strategische Suche im Langzeitgedächtnis, welche wiederum ein intaktes Arbeitsgedächtnis voraussetzen würde (vgl. Baddeley, 1995). Zusätzliche Skepsis an der Ansicht, der Hippocampus sei die primär vermittelnde Gehirnregion für die akuten Effekte von GC auf das Gedächtnis ist angebracht, da eine neuere Studie an Primaten gezeigt hat, dass die Konzentration an Steroidrezeptoren im Hippocampus nicht über der in anderen Hirnregionen liegt (Sanchez et al., 2000). Insofern kommt zum Beispiel der präfrontale Cortex als vermittelnde Instanz in Frage, da hier sehr hohe Konzentrationen an Steroidrezeptoren beim Primaten nachgewiesen wurden (Sanchez et al., 2000). Sollte sich diese Divergenz zwischen den verschiedenen Spezies erhärten, müssen einige Ergebnisse aus bereits vorliegenden

Studien neu interpretiert werden – zudem ergäben sich für zukünftige Studien neue Fragestellungen und andere Hypothesen.

Für die hier durchgeführten Experimente stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob mit den Operationalisierungen der deklarativen Gedächtnisleistungen tatsächlich ein Maximum an strategischer Abrufung verlangt wurde. Weitere Studien werden klären, inwiefern die einzelnen Gehirnregionen tatsächlich an verschiedenen Gedächtnisleistungen beteiligt sind und wie eine reliable und valide Operationalisierung dieser Funktionen zu bewerkstelligen ist.

Schließlich sind Merkmale des Lernmaterials zu berücksichtigen. Ein moderierender Faktor ist möglicherweise die emotionale Valenz des Lernmaterials bzw. das Ausmaß evozierten emotionalen Arousals. Zwei neueren Untersuchungen zu den Effekten exogener GC auf die Erinnerungsleistungen für emotional neutrales und negatives Bildmaterial erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Während Buchanan und Lovallo (2001) einen differentiellen Effekt nachweisen konnten (emotional erregendes Material wurde mit erhöhtem Cortisolspiegel besser erinnert, neutrales hingegen nicht) zeigte sich in der Studie von Abercrombie et al. (in press) keine solche Wechselwirkung.

In Experiment 3 untersuchten wir ebenfalls den moderierenden Einfluss der Valenz des zu lernenden Wortmaterials auf die Gedächtnisleistungen und die Wechselwirkung mit moderatem Stress vor dem Lernen und vor dem Abrufen der Wörter. Wir konnten zwar eine solche Wechselwirkung zeigen, diese aber in unerwarteter Richtung: Die Erinnerungsleistung an positive Wörter war durch Darbietung des Stressors vor dem Lernen oder vor dem Abrufen vermindert, nicht jedoch die der negativen oder neutralen Wörter. Eine selektive Beeinträchtigung für positives Material konnte bislang nicht aufgezeigt werden. In der Studie von Buchanan und Lovallo (Buchanan & Lovallo, 2001) wurden unter emotional erregenden Bildern sowohl positive als auch negative zusammengefasst. Insofern lassen sich unsere Ergebnisse schwer einordnen. Der hier gefundene selektive Effekt könnte auch Ausdruck des sogenannten „Stimmungsabhängigen Gedächtnisses“ sein, d.h. stimmungskongruentes Material wird besser erinnert als stimmungsdivergentes (Blaney, 1986). Tatsächlich konnten wir zeigen, dass die beiden gestressten Gruppen zum Zeitpunkt der Akquisition und der Abrufung deutlich negativerer Stimmung waren als die Kontrollgruppe. Dagegen spricht allerdings, dass kein gedächtnisfördernder Effekt für negatives Material zu beobachten war. Insofern ist fraglich, ob es sich bei dem beobachteten

selektiven Effekt auf das positive Wortmaterial um einen endokrinologisch vermittelten Effekt handelt.

Neben der Valenz des Wortmaterials scheint auch die Valenz des Lernsettings bzw. der gesamten Gedächtnisaufgabe einen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang zwischen GC und Gedächtnisleistungen zu haben. In vielen Untersuchungen im Tiermodell besitzen die Lernsituation und/oder die Abrufungsbedingung aversiven Charakter (z.B. passives Vermeidungstraining oder das Morris-Wasser-Labyrinth) wohingegen in den meisten Humanstudien die Gedächtnisaufgabe positiv motiviert ist. Dennoch ist beim Einsatz von Laborstressoren zur endogenen Stimulation der Cortisolausschüttung denkbar, dass das gesamte Setting einschließlich des Gedächtnistests als aversiv erlebt wird. Es scheint als ob positive Effekte exogener GC auf die Gedächtniskonsolidierung nur in Verbindung mit der adrenergen Aktivierung im Nucleus basolateralis der Amygdala (BLA) auftreten (Roozendaal & McGaugh, 1997; Roozendaal et al., 1999a). Eine deutliche Erhöhung der noradrenergen Aktivität in der Amygdala konnte bei Ratten nach Elektroschocks festgestellt werden, wie sie in passiven Vermeidungstrainings üblich sind (Galvez et al., 1996). Auf diesem Hintergrund ist denkbar, dass aversive Lernparadigmen, bzw. aversive Settings (Laborstressoren) neben der Aktivierung der HPA-Achse auch zu einer Erhöhung der adrenergen Aktivität führen. Dies würde eher zu positiven Effekten des Stressors auf die Gedächtniskonsolidierung führen und damit die erwarteten negativen Effekte während Akquisition und/oder Abrufung vermindern oder gar ganz ausgleichen. Insgesamt stellt sich zum einen die generelle Frage nach der Vergleichbarkeit von Tier- und Humanstudien zu den Auswirkungen von Stress auf kognitive Leistungen. Zudem stellt sich die Frage, inwiefern die subjektive Stimmung beim Menschen durch die Lernsituation bzw. den Gedächtnistest als solchen beeinflusst, und ob dies wiederum auf die Lern- und Gedächtnisleistungen zurückwirkt.

Schließlich seien an dieser Stelle noch methodische Probleme der in Humanstudien eingesetzten Gedächtnistests und der Untersuchungspläne angesprochen. Generell ist eine ausreichende Messgenauigkeit eine notwendige Bedingung zum Nachweis kleinerer Effekte. Über die Messgenauigkeit der meisten eingesetzten Tests liegen keine Daten vor. Bei Gruppenvergleichen entfällt unter Umständen ein erheblicher Anteil der Intragruppenvarianz auf die mangelnde Reliabilität des Gedächtnistests. Ein weiterer Teil ist womöglich auf interindividuelle Unterschiede zurückzuführen, die in Gruppendesigns die Fehlervarianz erhöhen und damit die Testpower vermindern. Aufgrund dieser Überlegungen sind zwei Forderungen an zukünftige Unter-

suchungen zu stellen: Überprüfung und Sicherung der Reliabilität der eingesetzten Gedächtnistests und wann immer möglich die Umsetzung der entsprechenden Fragestellung in einem Messwiederholungsplan.

10.4. Stress-induzierte Cortisolsekretion, adrenerge Aktivierung und Gedächtnis

Korrelativ zeigte sich im ersten Experiment ein schwach positiver Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolsekretion und deklarativen Gedächtnisleistungen. Dieser Zusammenhang konnte im zweiten Experiment nicht bestätigt werden, hier ergab sich ein negativer Zusammenhang, zumindest für die vor dem Lernen induzierte Stressreaktion und die Gedächtnisleistungen 24 Stunden später. Im dritten Experiment konnten beide Effekte an einer rein männlichen Stichprobe nicht repliziert werden. Insgesamt widersprechen die Ergebnisse weitgehend den theoretisch fundierten Hypothesen und den bislang publizierten Befunden. Negative Korrelationen zwischen stressinduziertem endogenem Cortisolanstieg und Gedächtnisleistungen konnten mehrfach nachgewiesen werden (Kirschbaum et al., 1996b; Wolf et al., 2001), ebenso für die gemessenen Cortisolkonzentrationen nach Gabe von 20mg Hydrocortison (Abercrombie et al., in press). Insgesamt erwarteten wir aufgrund der Ergebnisse von Wolf und Mitarbeitern (Wolf et al., 2001) einen stärkeren Zusammenhang zwischen stressinduzierter Cortisolreaktion und Gedächtnisleistungen im dritten Experiment, da es sich um eine rein männliche Stichprobe handelte, verglichen mit den weiblichen Stichproben in Experiment 1 und 2. Insofern widersprechen unsere Befunde den in der Literatur berichteten deutlich.

Während die fehlenden Korrelationen im ersten Experiment zum Teil auf die geringe Varianz in den Cortisolreaktionen bei insgesamt niedrigem Niveau und dem relativ hohen Anteil an Non-respondern zurückgeführt werden kann, fällt die Erklärung im dritten Experiment deutlich schwerer. Sowohl Cortisolreaktionen, absolute Cortisolkonzentrationen als auch Gedächtnisdaten weisen eine deutliche Varianz auf – jedoch keinen gemeinsamen Varianzanteil. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Berechnung von relativen Peakwerten kein übliches Vorgehen in Tierstudien darstellt. Im Humanbereich jedoch ist dieses Vorgehen immer dann üblich, wenn keine bedeutsamen Gruppenunterschiede gefunden werden konnten bzw. wenn das Versuchsdesign keinen Vergleich mit einer unbelasteten Kontrollgruppe vorsah. Der Zusammenhang zwischen den absoluten Cortisolkonzentrationen und

relativen Peakwerten scheint zwar hoch zu sein (in Experiment 3 zwischen $r=.68$ und $r=.79$), dennoch ist denkbar, dass eine starke relative Erhöhung der Konzentration bei niedrigem basalem Niveau einen anderen Effekt hat als die gleiche Erhöhung ausgehend von einem hohen basalen Niveau. Zusammengefasst heißt das: Die Berechnung relativer Peakwerte mag ein brauchbares Maß der endokrinen Stressreaktion bzw. Stressreaktivität sein, was die Aktivierung spezifischer Rezeptoren betrifft, so steht eine entsprechende Validierung aus.

In Experiment 2 zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen stressinduzierter Herzratenreaktion und den Gedächtnisleistungen, was mit Studien übereinstimmt, die einen positiven Effekt von adrenerger Aktivierung auf das Gedächtnis sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen nachweisen konnten (Roozendaal et al., 1999a; Soetens et al., 1995; Sternberg et al., 1985). Die Herzratenreaktion ermöglicht nur eine relativ ungenaue Abschätzung der peripheren adrenergen Aktivität, die Korrelationen zwischen verschiedenen peripheren Parametern adrenerger Aktivierung sind in der Regel gering bis mittel (Dimsdale & Moss, 1980a; Dimsdale et al., 1987; Dimsdale & Ziegler, 1991). Im dritten Experiment erfolgte die Operationalisierung der adrenergen Aktivität zusätzlich mittels der ζ -Amylase, einem Verdauungsenzym, das sich in mehreren Studien als deutlich stressreaktiv erwiesen hat (Chatterton et al., 1997; Nater et al., 2002; Skosnik et al., 2000) und dessen Aktivität relativ hohe Korrelationen zu peripherem Noradrenalin im Plasma aufweist (Chatterton et al., 1996). Es konnten im dritten Experiment jedoch entgegen der Erwartungen keine positiven Korrelationen zwischen Herzratenreaktion, Stressreaktion der ζ -Amylase und den Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden. Insofern ließ sich der Effekt des zweiten Experimentes nicht replizieren. Dies mag zum einen ein Geschlechtseffekt sein, zum anderen erscheint die ζ -Amylase als Marker adrenerger Aktivierung noch als unzureichend validiert, vor allem was den Zusammenhang unter akutem psychosozialen Stress betrifft. Weitere korrelative Studien sollten sich direkterer Operationalisierungen der adrenergen Aktivität durch Messung peripherer Katecholamine im Plasma bedienen (Kudielka, Schmidt-Reinwald, & Hellhammer, 1999).

10.5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Insgesamt waren in den hier berichteten Experimenten keine deutlichen Effekte von psychosozialen Stress auf das Gedächtnis nachweisbar. Dage-

gen sind die Effekte verschiedener Stresshormone auf das Gedächtnis in der Literatur gut bestätigt. Mögliche Ursachen dieser Diskrepanz wurden diskutiert. Diese sollen hier noch einmal im Überblick zusammengefasst und hinsichtlich ihrer Relevanz für zukünftige Untersuchungen bewertet werden.

Der Zusammenhang zwischen akuten psychosozialen Belastungen, assoziierten physiologischen Reaktionen, Kognition und Gedächtnis ist beim Menschen wahrscheinlich wesentlich komplexer, als es die Studien im Tiermodell zunächst vermuten lassen. Eine Reihe von Faktoren konnte inzwischen identifiziert werden, die wahrscheinlich einen moderierenden Einfluss auf den Effekt von akutem Stress auf das Gedächtnis haben.

Ein wesentlicher Faktor ist wahrscheinlich die emotionale Valenz bzw. das emotionale Arousal, welches durch das Lernmaterial und/oder das Setting in dem die Gedächtnisinhalte erworben werden evoziert wird. Aus den wenigen Studien, die dazu existieren, kann entnommen werden, dass emotionales Arousal die Gedächtnisleistungen für bestimmte Aspekte der Lernsituation steigert und dass diese Leistungen zusätzlich von einem erhöhten GC profitieren. Die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte wird vermutlich in der Interaktion von adrenerger Aktivierung und Aktivierung der HPA-Achse moduliert. Daraus ergeben sich weitreichende Implikationen für die Erforschung ereignisbezogener psychischer Störungen, wie z.B. der Posttraumatischen Belastungsstörung (Ehlers & Clark, 2000). Eine Reihe von Arbeiten konnte zeigen, dass traumatische Ereignisse in einer besonderen Weise erinnert werden: Traumatische Erinnerungen unterscheiden sich von anderen Erinnerungen formal zum Beispiel durch eine stärkere Fragmentierung, Fokussierung auf sensorische Inhalte, zeitliche Ungeordnetheit der Erinnerung, Mangel an verbaler Repräsentation und höherem Detailreichtum (Porter & Birt, 2001; Shobe & Kihlstrom, 1997; van der Kolk & Fisler, 1996). Vermutungen gehen dahin, dass diese besondere Form der Gedächtnisses zum Teil durch die psychobiologische Stressreaktion unter dem belastenden Ereignis mitbedingt ist (Cahill, 1997).

In diesem Zusammenhang ist auch die Modulation des Gedächtnisses durch eine Vielzahl weiterer Hormone zu sehen. Sehr wahrscheinlich wird das Gedächtnis nicht nur durch GC moduliert, sondern auch durch peripher und direkt oder indirekt zentralnervös wirkende Katecholamine und Neuropeptide wie Oxytocin und CRH. Wahrscheinlich sind auch metabolische Prozesse involviert, v.a. die Modulation des Blutzuckerhaushaltes unter akutem Stress. Zur Erforschung derart komplexer Zusammenhänge bei akutem Stress bieten sich auf der einen Seite multivariate Erhebungen endokrinolo-

gischer Variablen an. Eine weitere Möglichkeit zur isolierten Betrachtung der Effekte einzelner Systeme der akuten Stressantwort, ist die gezielte pharmakologische Kontrolle einzelner Aspekte. So wäre zum Beispiel denkbar, unter akutem Stress, die adrenerge Aktivität mittels η -Blocker zu vermindern, um mögliche positive Effekte adrenerger Aktivierung zu kontrollieren.

Darüber hinaus scheint auch die Dosierung bzw. die endogene Konzentration an GC eine wesentliche Rolle zu spielen. Gezielte dose-response Studien fehlen bislang weitgehend im Humanbereich bzw. liefern widersprüchliche Ergebnisse (Abercrombie et al., in press; Beckwith, Lerud, Antes, & Reynolds, 1983; Lupien et al., 1999). Die Weiterentwicklung von Substitutionsparadigmen, wie sie bereits vereinzelt eingesetzt wurden bietet sich an (Lupien et al., 2002 – Experiment 1), um basale Unterschiede an endogenen GC zu kontrollieren. Darüber hinaus ist denkbar, den natürlichen zirkadianen Rhythmus der endogenen Cortisolausschüttung explizit als Kovariate zum Gegenstand der Untersuchungen zu machen. Dies könnte einen Beitrag zur Auflösung der Widersprüche in den Humanstudien leisten (vgl. Lupien et al., 2002).

Schließlich sind nach neueren Ergebnissen Geschlechtseffekte stärker zu beachten, als es bislang der Fall war. Die Wirkung exogener wie auch endogener GC ist sehr wahrscheinlich durch Östrogene moduliert (vgl. Kirschbaum et al., 1999; Kirschbaum et al., 1995b). Die biologische Verfügbarkeit von GC wird wahrscheinlich durch andere Hormone beeinflusst (Smith & Hammond, 1992), so dass Wechselwirkungen mit geschlechtsspezifischen endokrinologischen Merkmalen wahrscheinlich sind. Insofern sind weitere Untersuchungen zu den Effekten geschlechtsspezifischer endokrinologischer Variablen auf die Funktion der HPA-Achse und hinsichtlich der moderierenden Funktion für kognitive Leistungen angebracht.

Zusammengefasst sollten zukünftige Studien zum Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress und Gedächtnis eine stärkere Differenzierung sowohl hinsichtlich der abhängigen Variablen (Gedächtnisfunktionen) als auch hinsichtlich der diskutierten moderierenden Variablen anstreben.

Literatur

- Abercrombie, H. C., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Rosenkranz, M. A., & Davidson, R. J. (in press). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally-laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, *372*, 669-672.
- Akerstedt, T., Gillberg, M., Hjendahl, P., Sigurdson, K., Gustavsson, I., Daleskog, M., et al. (1983). Comparison of urinary and plasma catecholamine responses to mental stress. *Acta Physiologica Scandinavica*, *117*, 19-26.
- al'Absi, M., Bongard, S., & Lovallo, W. R. (2000). Adrenocorticotropin responses to interpersonal stress: effects of overt anger expression style and defensiveness. *International Journal of Psychophysiology*, *37*, 257-265.
- al'Absi, M., Hugdahl, K., & Lovallo, W. R. (2002). Adrenocortical stress responses and altered working memory performance. *Psychophysiology*, *39*, 95-99.
- al'Absi, M., Lovallo, W. R., McKey, B., & Pincomb, G. (1994). Borderline hypertensives produce exaggerated adrenocortical responses to mental stress. *Psychosomatic Medicine*, *56*, 245-250.
- Anderson, J. R. (1976). *Language, memory, and thought*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Atkinson, J. W. (1974). Strength of motivation and efficiency of performance. In J. W. Atkinson & J. O. Raynor (Eds.), *Motivation and achievement* (pp. 193-218). Washington, D.C.: Winston.
- Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, *224*, 425-459.
- Baddeley, A. (1995). Working memory: the interface between memory and cognition. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems* (pp. 351-368). Cambridge: MIT Press.
- Baker, J. T., Sanders, A. L., Maccotta, L., & Buckner, R. L. (2001). Neural correlates of verbal memory encoding during semantic and structural processing tasks. *Neuroreport*, *12*, 1251-1256.
- Beauregard, M., Gold, D., Evans, A. C., & Chertkow, H. (1998). A role for the hippocampal formation in implicit memory: a 3-D PET study. *Neuroreport*, *9*, 1867-1873.
- Beckwith, B. E., Lerud, K., Antes, J. R., & Reynolds, B. W. (1983). Hydrocortisone reduces auditory sensitivity at high tonal frequencies in adult males. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *19*, 431-433.
- Beckwith, B. E., Petros, T. V., Scaglione, C., & Nelson, J. (1986). Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiology and Behavior*, *36*, 283-286.
- Bennett, M. C., Diamond, D. M., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1991). Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetised rats. *Psychobiology*, *19*, 301-307.

- Benton, D., Owens, D. S., & Parker, P. Y. (1994). Blood glucose influences memory and attention in young adults. *Neuropsychologica*, *32*, 595-607.
- Blaney, P. H. (1986). Affect and memory: a review. *Psychological Bulletin*, *99*, 229-246.
- Bohus, B., Grubits, J., Kovacs, G., & Lissak, K. (1970). Effect of corticosteroids on passive avoidance behavior of rats. *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, *38*, 381-391.
- Bohus, B., & Lissak, K. (1968). Adrenocortical hormones and avoidance behaviour of rats. *International Journal of Neuropharmacology*, *7*, 301-306.
- Born, J., Fehm-Wolfsdorf, G., Pauschinger, P., & Fehm, H. L. (1987). Dose-dependent influences on ERP indicators of attention after neuro peptide ACTH 4-10. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, *40*, 509-513.
- Born, J., Unseld, U., Pietrowsky, R., Bickel, U., Voigt, K., & Fehm, H. L. (1990). Time course of ACTH 4-10 effects on human attention. *Neuroendocrinology*, *52*, 169-174.
- Borrell, J., De Kloet, E. R., Versteeg, D. H. G., & Bohus, B. (1983). Inhibitory-avoidance deficit following short term adrenalectomy in the rat: the role of adrenal catecholamines. *Behavioral and Neural Biology*, *39*, 241-258.
- Bosch, J. A., Brand, H. S., Ligtenberg, T. J., Bermond, B., Hoogstraten, J., & Nieuw Amerongen, A. V. (1996). Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosomatic Medicine*, *58*, 374-382.
- Brandtstädter, J., Baltes, G. B., Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (1991). Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: observations in the age range of 35 to 65 years. *Journal of Psychosomatic Research*, *35*, 173-185.
- Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 307-317.
- Buchner, A., & Wippich, W. (2000). On the reliability of implicit and explicit memory measures. *Cognitive Psychology*, *40*, 227-259.
- Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B., Kiecolt-Glaser, J. K., Sheridan, J. F., Poehlmann, K. M., et al. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune response to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *840*, 664-673.
- Cahill, L. (1997). The neurobiology of emotionally influenced memory: implications for understanding traumatic memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *821*, 238-246.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., & McGaugh, J. L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, *377*, 295-296.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 8016-8021.

- Cahill, L., Haier, R. J., White, N. S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., et al. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, 75, 1-9.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and Cognition*, 4, 410-421.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences*, 21, 294-299.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371, 702-704.
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 10789-10794.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience*, 20, RC99.
- Cannon, W. (1922). New evidence for sympathetic control of some internal secretions. *American Journal of Psychiatry*, 2, 15-30.
- Chatterton, R. T., Jr., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology*, 16, 433-448.
- Chatterton, R. T., Jr., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., & Hudgens, G. A. (1997). Hormonal responses to psychological stress in men preparing for skydiving. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2503-2509.
- Clayton, E. C., & Williams, C. L. (2000a). Adrenergic activation of the nucleus tractus solitarius potentiates amygdala norepinephrine release and enhances retention performance in emotionally arousing and spatial memory tasks. *Behavioural Brain Research*, 112, 151-158.
- Clayton, E. C., & Williams, C. L. (2000b). Noradrenergic receptor blockade of the NTS attenuates the mnemonic effects of epinephrine in an appetitive light-dark discrimination learning task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 74, 135-145.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-608.
- Cohen, N. J. (1984). Preserved learning capacity in amnesia: Evidence for multiple memory systems. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory* (pp. 83-103). New York: Guilford.
- Cohen, N. J., Eichenbaum, H., Deacedo, B. S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444, 54-71.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 285-396.

- Conrad, C. D., Galea, L. A., Kuroda, Y., & McEwen, B. S. (1996a). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behavioral Neuroscience*, *110*, 1321-1334.
- Conrad, C. D., Lupien, S. J., Thanasoulis, L. C., & McEwen, B. S. (1996b). Glucocorticoids (GC) but not mineralcorticoids (MC) receptor agonist and antagonist block spatial memory performance on the Y-maze. *Soc. Neurosci. Abstr.*, *22*, 2071.
- Conrad, C. D., Lupien, S. J., Thanasoulis, L. C., & McEwen, B. S. (1997). The effects of type I and type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. *Brain Research*, *759*, 76-83.
- Conrad, C. D., & Roy, E. J. (1995). Dentate gyrus destruction and spatial learning impairment after corticosteroid removal in young and middle-aged rats. *Hippocampus*, *5*, 1-15.
- Corkin, S. (1984). Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. *Sem Neurol*, *4*, 249-259.
- Cristianson, S.-A., & Loftus, E. F. (1991). Remembering emotional events: the fate of detailed information. *Cognition and Emotion*, *5*, 81-108.
- Dachir, S., Kadar, T., Robinzon, V., & Levy, A. (1993). Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behavioral and Neural Biology*, *60*, 103-109.
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Jacobson, L., Levin, N., Cascio, C. S., & Shinsako, J. (1987). Characterization of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *512*, 402-414.
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, *380*, 499-505.
- Davis, K. L., Davis, B. M., Greenwald, B. S., Mohs, R. C., Mathe, A. A., Johns, C. A., et al. (1986). Cortisol and Alzheimer's disease, I: Basal studies. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 300-305.
- de Kloet, E. R., de Kock, S., Schild, V., & Veldhuis, H. D. (1988). Antiglucocorticoid RU 38486 attenuates retention of a behaviour and disinhibits the hypothalamic-pituitary adrenal axis at different brain sites. *Neuroendocrinology*, *47*, 109-115.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, *22*, 422-426.
- de Leon, M. J., McRae, T., Tsai, J. R., George, A. E., Marcus, D. L., Freedman, M., et al. (1988). Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet*, *2*, 391-392.
- de Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, *394*, 787-790.
- de Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., Nitsch, R. M., McGaugh, J. L., & Hock, C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, *3*, 313-314.
- Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (1990). The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Progress in Brain Research*, *85*, 367-402.

- Dews, P. B., & Morse, W. H. (1961). Behavioral pharmacology. *Annual Review of Pharmacology*, 1, 145-174.
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2, 421-430.
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Stevens, K. E., Wilson, R. L., & Rose, G. M. (1990). Exposure to a novel environment interferes with the induction of hippocampal primed burst potentiation. *Psychobiology*, 18, 273-281.
- Diamond, D. M., & Rose, G. M. (1994). Stress impairs LTP and hippocampal-dependent memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746, 411-414.
- Dimsdale, J. E. (1984). Generalizing from laboratory studies to field studies of human stress physiology. *Psychosomatic Medicine*, 46, 463-469.
- Dimsdale, J. E., & Moss, J. (1980a). Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA*, 243, 340-342.
- Dimsdale, J. E., & Moss, J. (1980b). Short-term catecholamine response to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 42, 493-497.
- Dimsdale, J. E., Young, D., Moore, R., & Strauss, H. W. (1987). Do plasma norepinephrine levels reflect behavioral stress? *Psychosomatic Medicine*, 49, 375-382.
- Dimsdale, J. E., & Ziegler, M. G. (1991). What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors? *Circulation*, 83, II36-42.
- Dotz, C., Dittmann, J., Hrubby, J., Spath-Schwalbe, E., Born, J., Schuttler, R., et al. (1991). Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 272-276.
- Domes, G., Heinrichs, M., Reichwald, U., & Hautzinger, M. (2002a). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: high responders exhibit enhanced declarative memory performance. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 843-853.
- Domes, G., Heinrichs, M., Reichwald, U., & Hautzinger, M. (2002b). Stress and memory: the activation of the sympathetic-adrenal-medullary system modulates the effects of stress on declarative memory. *Psychosomatic Medicine*, 64, 166.
- Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., & Hautzinger, M. (2002). *Moderate psychological stress has no effect on acquisition and retrieval of long-term verbal memory in healthy men*. Manuscript submitted for publication.
- Dressendorfer, R. A., Kirschbaum, C., Rohde, W., Stahl, F., & Strasburger, C. J. (1992). Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 43, 683-692.
- Dubrovsky, B., Filipini, D., Gijsbers, K., & Birmingham, M. K. (1990). Early and late effects of steroid hormones on the central nervous system. *Ciba Foundation Symposium*, 153, 240-257.

- Dubrovsky, B., Gijsbers, K., Filipini, D., & Birmingham, M. K. (1993). Effects of adrenocortical steroids on long-term potentiation in the limbic system: basic mechanisms and behavioral consequences. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *13*, 399-414.
- Dubrovsky, B. O., Liquornik, M. S., Noble, P., & Gijsbers, K. (1987). Effects of 5alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Research Bulletin*, *19*, 635-638.
- Dunn, J. D., & Orr, S. E. (1984). Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. *Experimental Brain Research*, *54*, 1-6.
- Dunn, J. D., & Whitener, J. (1986). Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*, *42*, 211-217.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behavior Research and Therapy*, *38*, 319-345.
- Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*, *57*, 141-152.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1992). The hippocampus - what does it do? *Behavioral and Neural Biology*, *57*, 2-36.
- Fahrenberg, J. (2001). Physiologische Grundlagen und Meßmethoden der Herz-Kreislaufaktivität. In F. Rösler (Ed.), *Grundlagen und Methoden der Psychophysiologie* (pp. 317-483). Göttingen: Hogrefe.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Reutter, K., Zenz, H., & Born, J. (1993). Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? *Journal of Psychophysiology*, *7*, 65-72.
- Feldman, S., Conforti, N., Itzik, A., & Weidenfeld, J. (1994). Differential effect of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neural stimuli. *Brain Research*, *658*, 21-26.
- Ferry, B., & McGaugh, J. L. (1999). Clenbuterol administration into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*, 8-12.
- Ferry, B., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1999). Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biological Psychiatry*, *46*, 1140-1152.
- Filipini, D., Gijsbers, K., Birmingham, M. K., & Dubrovsky, B. (1991). Effects of adrenal steroids and their reduced metabolites on hippocampal long-term potentiation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *40*, 87-92.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., & Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *Journal of Neuroscience*, *16*, 4275-4282.
- Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D., Rinaldi, J. A., Reminger, S. L., Grinnell, E. R., Lange, K. L., et al. (1997). Word-stem completion priming for perceptually and conceptually encoded words in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 25-35.

- Flood, J. F., Vidal, D., Bennett, E. L., Orme, A. E., Vasquez, S., & Jarvik, M. E. (1978). Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 8, 81-87.
- Fonberg, E. (1968). The role of the amygdaloid nucleus in animal behaviour. *Progress in Brain Research*, 22, 273-281.
- Foy, M. R., Foy, J. G., Levine, S., & Thompson, R. F. (1990). Manipulation of pituitary adrenal activity affects neural plasticity in rodent hippocampus. *Psychological Science*, 1/3, 201-204.
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. (1985). Stress impaires long-term potentiation in rodent hippocampus. *Society of Neuroscience Abstracts*, 2, 781.
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. (1987). Behavioral stress impaires long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, 48, 138-149.
- Franke, G. H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version*. Weinheim: Beltz.
- Frankenhaeuser, M. (1971). Behavior and circulating catecholamines. *Brain Research*, 31, 241-262.
- Gabrieli, P. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 87-115.
- Gallacher, D. V., & Petersen, O. H. (1983). Stimulus-secretion coupling in mammalian salivary glands. *International Review of Physiology*, 28, 1-52.
- Galvez, R., Mesches, M. H., & McGaugh, J. L. (1996). Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66, 253-257.
- Gamaro, G. D., Denardin, J. D., Michalowski, M. B., Catelli, D., Correa, J. B., Xavier, M. H., et al. (1997). Epinephrine effects on memory are not dependent on hepatic glucose release. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68, 221-229.
- Gold, P. E. (1986). Glucose modulation of memory storage processing. *Behavioral and Neural Biology*, 45, 342-349.
- Gold, P. E. (1995). Role of glucose in regulating the brain and cognition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 987S-995S.
- Gold, P. E., & Van Buskirk, R. (1976). Enhancement and impairment of memory processes with post-trial injections of adrenocorticotrophic hormone. *Behavioral Biology*, 16, 387-400.
- Gold, P. E., & Van Buskirk, R. B. (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behavioral Biology*, 13, 145-153.
- Goldberg, D. P., & Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9, 139-145.
- Goldstein, L. E., Rasmusson, A. M., Bunney, B. S., & Roth, R. H. (1996). Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *Journal of Neuroscience*, 16, 4787-4798.

- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *11*, 501-518.
- Greendale, G. A., Kritz-Silverstein, D., Seeman, T., & Barrett-Connor, E. (2000). Higher basal cortisol predicts verbal memory loss in postmenopausal women: Rancho Bernardo Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *48*, 1655-1658.
- Greidanus, T. J. B. (1970). Effects of steroids on extinction of an avoidance response in rats. A structure- activity relationship study. *Progress in Brain Research*, *32*, 185-191.
- Gunnar, M. R. (1989). Studies of the human infant's adrenocortical response to potentially stressful events. *New Directions for Child Development*, 3-18.
- Hager, W., & Hasselhorn (Eds.). (1994). *Handbuch deutschsprachiger Wortnormen*. Göttingen: Hogrefe.
- Hall, J. L., Gonder-Frederick, L. A., Chewning, W. W., Silveira, J., & Gold, P. E. (1989). Glucose enhancement of performance on memory tests in young and aged humans. *Neuropsychologia*, *27*, 1129-1138.
- Harris, B., Watkins, S., Cook, N., Walker, R. F., Read, G. F., & Riad-Fahmy, D. (1990). Comparisons of plasma and salivary cortisol determinations for the diagnostic efficacy of the dexamethasone suppression test. *Biological Psychiatry*, *27*, 897-904.
- Hatfield, T., & McGaugh, J. L. (1999). Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *71*, 232-239.
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *ADS Allgemeine Depressions Skala*. Weinheim: Beltz.
- Haycock, J. W., Van Buskirk, R., & Gold, P. E. (1977). Effects on retention of posttraining amphetamine injections in mice: interaction with pretraining experience. *Psychopharmacology*, *54*, 21-24.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, *20*, 78-84.
- Herman, J. P., Prewitt, C. M., & Cullinan, W. E. (1996). Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Critical Reviews in Neurobiology*, *10*, 371-394.
- Herman, J. P., Schafer, M. K., Young, E. A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H., et al. (1989). Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Journal of Neuroscience*, *9*, 3072-3082.
- Hessel, A., Schumacher, J., Geyer, M., & Brähler, E. (2001). Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, *47*, 27-39.
- Heuser, I. J., Gotthardt, U., Schweiger, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M., et al. (1994). Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiology of Aging*, *15*, 227-231.

- Hibberd, C., Yau, J. L., & Seckl, J. R. (2000). Glucocorticoids and the ageing hippocampus. *Journal of Anatomy*, *197*, 4553-4562.
- Hilton, S. M. (1966). Hypothalamic regulation of the cardiovascular system. *British Medical Bulletin*, *22*, 243-248.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory. *Behavioral Biology*, *12*, 421-444.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, G., White, A., Holder, R., et al. (1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clinical Endocrinology*, *32*, 127-134.
- Introini-Collison, I., Saghafi, D., Novack, G. D., & McGaugh, J. L. (1992). Memory-enhancing effects of post-training dipivefrin and epinephrine: involvement of peripheral and central adrenergic receptors. *Brain Research*, *572*, 81-86.
- Introini-Collison, I. B., & Baratti, C. M. (1986). Opioid peptidergic systems modulate the activity of beta-adrenergic mechanisms during memory consolidation processes. *Behavioral and Neural Biology*, *46*, 227-241.
- Introini-Collison, I. B., & McGaugh, J. L. (1986). Epinephrine modulates long-term retention of an aversively motivated discrimination. *Behavioral and Neural Biology*, *45*, 358-365.
- Introini-Collison, I. B., Miyazaki, B., & McGaugh, J. L. (1991). Involvement of the amygdala in the memory-enhancing effects of clenbuterol. *Psychopharmacology*, *104*, 541-544.
- Islam, A., Henriksson, B., Mohammed, A., Winblad, B., & Adem, A. (1995). Behavioural deficits in adult rats following long-term adrenalectomy. *Neuroscience Letters*, *194*, 49-52.
- Iversen, S., Iversen, L., & Saper, C. B. (2000). The autonomic nervous system and the hypothalamus. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 960-981). New York: McGraw-Hill.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine Reviews*, *12*, 118-134.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., & Squire, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 548-560.
- Jeffreys, D., Copolov, D., Irby, D., & Funder, J. W. (1985). Behavioural effects of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or (D-Ala²-Met⁵)-enkephalinamide. *European Journal of Pharmacology*, *92*, 99-103.
- Joels, M. (1997). Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *18*, 2-48.
- Joels, M. (2001). Corticosteroid actions in the hippocampus. *Journal of Neuroendocrinology*, *13*, 657-669.
- Joels, M., & de Kloet, E. R. (1989). Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science*, *245*, 1502-1505.
- Joels, M., & de Kloet, E. R. (1990). Mineralocorticoid receptor-mediated changes in membrane properties of rat CA1 pyramidal neurons in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*, 4495-4498.

- Joels, M., & de Kloet, E. R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, *43*, 1-36.
- Kalmijn, S., Launer, L. J., Stolk, R. P., de Jong, F. H., Pols, H. A., Hofman, A., et al. (1998). A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *83*, 3487-3492.
- Kaminska, M., Harris, J., Gijsbers, K., & Dubrovsky, B. (2000). Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) counteracts decremental effects of corticosterone on dentate gyrus LTP. Implications for depression. *Brain Research Bulletin*, *52*, 229-234.
- Kampen, D. L., & Sherwin, B. B. (1994). Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*, *83*, 979-983.
- Kandel, E. R. (1991). Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In E. R. Kandel & J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (3rd ed.). London: Prentice Hall.
- Keane, M. M., Gabrieli, J. D., Mapstone, H. C., Johnson, K. A., & Corkin, S. (1995). Double dissociation of memory capacities after bilateral occipital-lobe or medial temporal-lobe lesions. *Brain*, *118* (Pt 5), 1129-1148.
- Keenan, P. A., Jacobson, M. W., Soleymani, R. M., Mayes, M. D., Stress, M. E., & Yaloo, D. T. (1996). The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, *47*, 1396-1402.
- Keenan, P. A., Jacobson, M. W., Soleymani, R. M., & Newcomer, J. W. (1995). Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *761*, 400-402.
- Kennedy, B., Dillon, E., Mills, P. J., & Ziegler, M. G. (2001). Catecholamines in human saliva. *Life Sciences*, *69*, 87-99.
- Kerr, D. S., Campbell, L. W., Hao, S. Y., & Landfield, P. W. (1989). Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect with aging. *Science*, *245*, 1505-1509.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, *22*, 150-169.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In C. Kirschbaum & D. H. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (pp. 79-140). Göttingen: Hogrefe.
- Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S. H., & Hellhammer, D. H. (1995a). Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, *57*, 23-31.
- 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*, 154-162.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993a). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, *28*, 76-81.

- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1995b). Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology*, *20*, 509-514.
- Kirschbaum, C., Scherer, G., & Strasburger, C. J. (1994). Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. *Clinical Investigator*, *72*, 804-810.
- Kirschbaum, C., Schommer, N., Federenko, I., Gaab, J., Neumann, O., Oellers, M., et al. (1996a). Short-term estradiol treatment enhances pituitary-adrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*, 3639-3643.
- Kirschbaum, C., Strasburger, C. J., & Langkrar, J. (1993b). Attenuated cortisol response to psychological stress but not to CRH or ergometry in young habitual smokers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *44*, 527-531.
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D. H. (1996b). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, *58*, 1475-1483.
- Kirschbaum, C., Wust, S., Faig, H. G., & Hellhammer, D. H. (1992a). Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *75*, 1526-1530.
- Kirschbaum, C., Wust, S., & Hellhammer, D. (1992b). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, *54*, 648-657.
- Kirschbaum, C., Wust, S., & Strasburger, C. J. (1992c). 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sciences*, *50*, 435-442.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, *273*, 1399-1402.
- Kovacs, G. L., Teledgy, G., & Lissak, K. (1976). 5-hydroxytryptamine and the mediation of pituitary-adrenocortical hormones in the extinction of active avoidance behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, *1*, 219-230.
- Kovacs, G. L., Telegdy, G., & Lissak, K. (1977). Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior. *Hormones and Behavior*, *8*, 155-165.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., & Hellhammer, D. H. (1999). Psychological and endocrine responses to psychological stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: The impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*, *70*, 422-430.
- Larson, M. R., Ader, R., & Moynihan, J. A. (2001). Heart rate, neuroendocrine, and immunological reactivity in response to an acute laboratory stressor. *Psychosomatic Medicine*, *63*, 493-501.
- Lathe, R. (2001). Hormones and the hippocampus. *Journal of Endocrinology*, *169*, 205-231.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184.

- LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D. J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience*, *8*, 2517-2529.
- Lee, H. J., Berger, S. Y., Stiedl, O., Spiess, J., & Kim, J. J. (2001). Post-training injections of catecholaminergic drugs do not modulate fear conditioning in rats and mice. *Neuroscience Letters*, *303*, 123-126.
- Lehnert, H., Schulz, C., & Hiemke, C. (1999). Neuroendokrine Kontrolle des autonomen Nervensystems. In C. Kirschbaum & D. Hellhammer (Eds.), *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Göttingen: Hogrefe.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, *8*, 313-322.
- Liang, K. C., Bennett, C., & McGaugh, J. L. (1985). Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behavioural Brain Research*, *15*, 93-100.
- Liang, K. C., Chen, H. C., & Chen, D. Y. (2001). Posttraining infusion of norepinephrine and corticotropin releasing factor into the bed nucleus of the stria terminalis enhanced retention in an inhibitory avoidance task. *Chinese Journal of Physiology*, *44*, 33-43.
- Liang, K. C., & McGaugh, J. L. (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioural Brain Research*, *9*, 49-58.
- Liang, K. C., McGaugh, J. L., & Yao, H. Y. (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Research*, *508*, 225-233.
- Ling, M., Perry, P., & Tsuang, M. (1981). Side effects of corticosteroid therapy. *Archives of General Psychiatry*, *38*, 471-477.
- Luine, V., Martinez, C., Villegas, M., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1996). Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiology and Behavior*, *59*, 27-32.
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., & McEwen, B. S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Research*, *639*, 167-170.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P., & Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*.
- Lupien, S. J., Gaudreau, S., Tchiteya, B. M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N. P. V., et al. (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*, 2070-2075.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *24*, 1-27.
- Lupien, S. J., Wilkinson, C. W., Briere, S., Me'nard, C., Ng Ying Kin, N. M., & Nair, N. P. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, *27*, 401-416.

- Lupien, S. L., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., et al. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, *1*, 69-73.
- Lupien, S. L., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-reponse study in humans. *Behavioral Neuroscience*, *113*, 420-430.
- Maeda, K., Tanimoto, K., Terada, T., Shintani, T., & Kakigi, T. (1991). Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiology of Aging*, *12*, 161-163.
- Magarinos, A. M., Somoza, G., & De Nicola, A. F. (1987). Glucocorticoid negative feedback and glucocorticoid receptors after hippocampectomy in rats. *Hormone and Metabolic Research*, *19*, 105-109.
- Manning, C. A., Hall, J. L., & Gold, P. E. (1990). Glucose effects on memory and other neuropsychological tests in elderly humans. *Psychological Science*, *1*, 307-311.
- Martignoni, E., Costa, A., Sinforiani, E., Liuzzi, A., Chiodini, P., Mauri, M., et al. (1992). The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology*, *17*, 343-354.
- Martignoni, E., Petraglia, F., Costa, A., Bono, G., Genazzani, A. R., & Nappi, G. (1990). Dementia of the Alzheimer type and hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis: changes in cerebrospinal fluid corticotropin releasing factor and plasma cortisol levels. *Acta Neurologica Scandinavica*, *81*, 452-456.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, *379*, 649-652.
- Mason, D. (1991). Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today*, *12*, 57-60.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, 666-681.
- McAllister-Williams, R. H., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (1998). Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychological Medicine*, *28*, 573-584.
- McAllister-Williams, R. H., & Rugg, M. D. (2002). Effects of repeated cortisol administration on brain potential correlates of episodic memory retrieval. *Psychopharmacology*, *160*, 74-83.
- McCarty, R., & Gold, P. E. (1981). Plasma catecholamines: effects of footshock level and hormonal modulators of memory storage. *Hormones and Behavior*, *15*, 168-182.
- McClelland, D. C., Ross, G., & Patel, V. (1985). The effect of an academic examination on salivary norepinephrine and immunoglobulin levels. *Journal of Human Stress*, *11*, 52-59.
- McCormick, C. M., McNamara, M., Kelsey, J. F., & Kleckner, N. W. (1995). Acute corticosterone replacement three-months after adrenalectomy improves performance in a morris water maze despite degeneration in the dentate gyrus. *Society for Neuroscience Abstracts*, *21*, 1944.

- McCormick, C. M., McNamara, M., Mukhopadhyay, S., & Kelsey, J. E. (1997). Acute corticosterone replacement reinstates performance on spatial and nonspatial memory tasks 3 months after adrenalectomy despite degeneration in the dentate gyrus. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 518-531.
- McEwen, B. S. (1997). The brain is an important target of adrenal steroid actions. A comparison of synthetic and natural steroids. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *823*, 201-213.
- McEwen, B. S., & Alves, S. E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, *20*, 279-307.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - a century of consolidation. *Science*, *287*, 248-251.
- McGaugh, J. L., & Cahill, L. (1997). Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory storage. *Behavioural Brain Research*, *83*, 31-38.
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proceedings of the Academy of Sciences of the U.S.A.*, *93*, 13508-13514.
- Meligeni, J. A., Ledergerber, S. A., & McGaugh, J. L. (1978). Norepinephrine attenuation of amnesia produced by diethyldithiocarbamate. *Brain Research*, *149*, 155-164.
- Mendel, C. M. (1989). The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocrine Reviews*, *10*, 232-274.
- Messier, C., Durkin, T., Mrabet, O., & Destrade, C. (1990). Memory-improving action of glucose: indirect evidence for a facilitation of hippocampal acetylcholine synthesis. *Behavioural Brain Research*, *39*, 135-143.
- Micco, D. J., McEwen, B. S., & Shein, W. (1979). Modulation of behavioral inhibition in appetitive extinction following manipulation of adrenal steroids in rats: implications for the involvement of the hippocampus. *J. Comp. Physiol. Psychology*, *93*, 323-251.
- Micheau, J., Destrade, C., & Soumireu-Mourat, B. (1984). Time-dependent effects of posttraining intrahippocampal injections of corticosterone on retention of appetitive learning tasks in mice. *European Journal of Pharmacology*, *106*, 39-46.
- Mifflin, S. W., Spyer, K. M., & Withington-Wray, D. J. (1988). Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: modulation by the hypothalamus. *Journal of Physiology*, *399*, 369-387.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, *6*, 215-234.
- Mitchell, J. B., & Meaney, M. J. (1991). Effects of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 798-803.
- Moscovitch, M. (1992). Memory and working with memory: a component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 257-267.
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: evaluation of a component process model and comparisons with other models. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 269-310). Cambridge, MA: MIT Press.

- Murphy, B. L., Arnsten, A. F., Goldman-Rakic, P. S., & Roth, R. H. (1996). Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 1325-1329.
- Nater, U. M., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., et al. (2002). *Reactivity of human salivary alpha-amylase in a psychological stress paradigm*. Poster presented at the 28. Arbeitstagung Psychophysiologische Methodik, Tübingen.
- Nelson, D. L., McKinney, V. M., Gee, N. R., & Janczura, G. A. (1998). Interpreting the influence of implicitly activated memories on recall and recognition. *Psychological Review*, *105*, 299-324.
- Newcomer, J. W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., & Bardgett, M. E. (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *Journal of Neuroscience*, *14*, 2047-2053.
- Newcomer, J. W., Selke, G., Melson, A. K., Hershey, T., Craft, H., Richards, K., et al. (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 527-533.
- Nichols, N. R., Zieba, M., & Bye, N. (2001). Do glucocorticoids contribute to brain aging? *Brain Research. Brain Research Reviews*, *37*, 273-286.
- Nissen, M. J., Willingham, D., & Hartman, M. (1989). Explicit and implicit remembering: when is learning preserved in amnesia? *Neuropsychologia*, *27*, 341-352.
- O'Carroll, R. E., Drysdale, E., Cahill, L., Shajahan, P., & Ebmeier, K. P. (1999a). Memory for emotional material: a comparison of central versus peripheral beta blockade. *Journal of Psychopharmacology*, *13*, 32-39.
- O'Carroll, R. E., Drysdale, E., Cahill, L., Shajahan, P., & Ebmeier, K. P. (1999b). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychological Medicine*, *29*, 1083-1088.
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Ohtake, H., et al. (2000). Retention of words in long-term memory: a functional neuroanatomical study with PET. *Neuroreport*, *11*, 323-328.
- Okumura, T., Nakajima, Y., Matsuoka, M., & Takamatsu, T. (1997). Study of salivary catecholamines using fully automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, *694*, 305-316.
- Olsson, T., Viitanen, M., Hagg, E., Asplund, K., Grankvist, K., Eriksson, S., et al. (1989). Hormones in 'young' and 'old' elderly: pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes. *Gerontology*, *35*, 144-152.
- Otto, J. H., Euler, H. A., & Mandl, H. (2000). *Emotionspsychologie - Ein Handbuch*. Weinheim: Beltz.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, *9*, 1329-1339.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, *28*, 1021-1034.

- Oxenkrug, G. F., Gurevich, D., Siegel, B., Dumlao, M. S., & Gershon, S. (1989). Correlation between brain-adrenal axis activation and cognitive impairment in Alzheimer's disease: is there a gender effect? *Psychiatry Research*, *29*, 169-175.
- Packard, M. G., & White, N. M. (1990). Effects of posttraining injections of glucose on acquisition of two appetitive learning tasks. *Psychobiology*, *18*, 282-286.
- Parker, P. Y., & Benton, D. (1995). Blood glucose levels selectively influence memory for word lists dichotically presented to the right ear. *Neuropsychologia*, *33*, 843-854.
- Pavlidis, C., Kimura, A., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1994). Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport*, *5*, 2673-2677.
- Pavlidis, C., Kimura, A., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Hippocampal homosynaptic long-term depression/depotential induced by adrenal steroids. *Neuroscience*, *68*, 379-385.
- Pavlidis, C., & McEwen, B. S. (1999). Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Research*, *851*, 204-214.
- Pavlidis, C., Ogawa, S., Kimura, A., & McEwen, B. S. (1996). Role of adrenal steroid mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in long-term potentiation in the CA1 field of hippocampal slices. *Brain Research*, *738*, 229-235.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, *68*, 387-394.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., & McEwen, B. S. (1993). Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, *3*, 183-192.
- Poldrack, R. A., & Gabrieli, J. D. (1997). Functional anatomy of long-term memory. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *14*, 294-310.
- Pomerleau, O. F., & Pomerleau, C. S. (1990). Cortisol response to a psychological stressor and/or nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *36*, 211-213.
- Porter, S., & Birt, A. R. (2001). Is traumatic memory special? A comparison of traumatic memory characteristics with memory of other emotional life experiences. *Applied Cognitive Psychology*, *15*, S101-S117.
- Pruessner, J. C., Gaab, J., Hellhammer, D. H., Lintz, D., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (1997). Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. *Psychoneuroendocrinology*, *22*, 615-625.
- Quirarte, G. L., Galvez, R., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Research*, *808*, 134-140.
- Reid, J. D., Intrieri, R. C., Susman, E. J., & Beard, J. L. (1992). The relationship of serum and salivary cortisol in a sample of healthy elderly. *Journal of Gerontology*, *47*, 176-179.
- Reiheld, C. T., Teyler, T. J., & Vardaris, R. M. (1984). Effects of corticosterone on the electrophysiology of hippocampal CA1 pyramidal cells in vitro. *Brain Research Bulletin*, *12*, 349-353.

- Reist, C., Duffy, J. G., Fujimoto, K., & Cahill, L. (2001). beta-Adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 377-383.
- Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505-2512.
- Reul, J. M. H. M., Van den Bosch, J. S., & de Kloet, E. R. (1987). Differential response of type 1 and type 2 corticosteroid receptors to changes in plasma steroid levels and circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology*, 45, 407-412.
- Rey, M., Carlier, E., & Soumireu-Mourat, B. (1989). Effects of RU 486 on hippocampal slice electrophysiology in normal and adrenalectomized BALB/c mice. *Neuroendocrinology*, 49, 120-124.
- Rey, M., Carlier, E., Talmi, M., & Soumireaut-Mourat, B. (1994). Corticosterone effects on long-term potentiation in mouse hippocampal slices. *Neuroendocrinology*, 60, 36-41.
- Robbins, T. W. (2000). Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Experimental Brain Research*, 133, 130-138.
- Rooszendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213-238.
- Rooszendaal, B., Carmi, O., & McGaugh, J. L. (1996). Adrenocortical suppression blocks the memory-enhancing effects of amphetamine and epinephrine. *Proceedings of the Academy of Sciences of the U.S.A.*, 93, 1429-1433.
- Rooszendaal, B., de Quervain, D. J., Ferry, B., Setlow, B., & McGaugh, J. L. (2001). Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *Journal of Neuroscience*, 21, 2518-2525.
- Rooszendaal, B., & McGaugh, J. L. (1996a). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol. Learn. Memory*, 65, 1-8.
- Rooszendaal, B., & McGaugh, J. L. (1996b). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65, 1-8.
- Rooszendaal, B., & McGaugh, J. L. (1996c). The memory-modulatory effects of glucocorticoids depend on an intact stria terminalis. *Brain Research*, 709, 243-250.
- Rooszendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *European Journal of Neuroscience*, 9, 76-83.
- Rooszendaal, B., Nguyen, B. T., Power, A. E., & McGaugh, J. L. (1999a). Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 11642-11647.
- Rooszendaal, B., Quirarte, G. L., & McGaugh, J. L. (1997). Stress-activated hormonal systems and the regulation of memory storage. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 247-258.

- Roozendaal, B., Quirarte, G. L., & McGaugh, J. L. (2002). Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor-cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, *15*, 553-560.
- Roozendaal, B., Schoorlemmer, G. H., Koolhaas, J. M., & Bohus, B. (1993). Cardiac, neuroendocrine, and behavioral effects of central amygdaloid vasopressinergic and oxytocinergic mechanisms under stress-free conditions in rats. *Brain Research Bulletin*, *32*, 573-579.
- Roozendaal, B., Williams, C. L., & McGaugh, J. L. (1999b). Glucocorticoids receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 1317-1323.
- Roulet, P., & Sara, S. (1998). Consolidation of memory after its reactivation: involvement of beta noradrenergic receptors in the late phase. *Neural Plasticity*, *6*, 63-68.
- Rubin, R. T., Mandell, A. J., & Crandall, P. H. (1966). Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus sites. *Science*, *153*, 767-768.
- Rubinow, D. R., Post, R. M., Savard, R., & Gold, P. W. (1984). Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 279-283.
- Salcman, M., Peck, L., & Egdahl, R. H. (1970). Effect of acute and prolonged electrical stimulation of the amygdala of the dog upon peripheral plasma concentrations of corticosteroids. *Neuroendocrinology*, *6*, 361-367.
- Sanchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, *20*, 4657-4668.
- Sandi, C., & Rose, S. P. R. (1994). Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *European Journal of Neuroscience*, *6*, 1292-1297.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1984). Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *81*, 6174-6177.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, *7*, 284-301.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience*, *10*, 2897-2902.
- Sara, S. J., Roulet, P., & Przybylski, J. (1999). Consolidation of memory for odor-reward association: beta-adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learning and Memory*, *6*, 88-96.
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, *251*, 947-950.

- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996a). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 321-325.
- Schacter, D. L., Curran, T., Reiman, E. M., Chen, K., Bandy, D. J., & Frost, J. T. (1999). Medial temporal lobe activation during episodic encoding and retrieval: a PET study. *Hippocampus*, *9*, 575-581.
- Schacter, D. L., & Graf, P. (1986). Preserved learning in amnesic patients: perspectives from research on direct priming. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *8*, 727-743.
- Schacter, D. L., Reiman, E., Uecker, A., Polster, M. R., Yun, L. S., & Cooper, L. A. (1995). Brain regions associated with retrieval of structurally coherent visual information. *Nature*, *376*, 587-590.
- Schacter, D. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996b). The role of hippocampus and frontal cortex in age-related memory changes: a PET study. *Neuroreport*, *7*, 1165-1169.
- Schacter, D. L., Uecker, A., Reiman, E., Yun, L. S., Bandy, D., Chen, K., et al. (1997). Effects of size and orientation change on hippocampal activation during episodic recognition: a PET study. *Neuroreport*, *8*, 3993-3998.
- Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, *9*, 7-24.
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., Goldberg, M. C., Smith, C. C., & Schulkin, J. (1999). Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults. *Psychoneuroendocrinology*, *24*, 461-483.
- Schulz, P., & Schlotz, W. (1999). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsbelastung. *Diagnostica*, *45*, 8-19.
- Schumacher, M. (1990). Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology. *TINS*, *13*, 359-362.
- Schwab, K. O., Heubel, G., & Bartels, H. (1992). Free epinephrine, norepinephrine and dopamine in saliva and plasma of healthy adults. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, *30*, 541-544.
- Scott, S. K., Young, A. W., Calder, A. J., Hellawell, D. J., Aggleton, J. P., & Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*, *385*, 254-257.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *20*, 11-21.
- Seeman, T. E., McEwen, B., Singer, B. H., Albert, M. S., & Rowe, J. W. (1997). Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*, 2458-2465.
- Selye, H. (1936). Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British Journal of Experimental Pathology*, *17*, 234.
- Selye, H. (1950). *Stress*. Montreal: Acta.
- Selye, H. (1974). *Stress without distress*. Philadelphia: J.B. Lippincott.

- Sherwin, B. B. (1994). Estrogenic effects on memory in women. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 743, 213-230; discussion 230-211.
- Shobe, K. K., & Kihlstrom, J. F. (1997). Is traumatic memory special? *Current Directions in Psychological Science*, 6, 70-74.
- Shors, T. J., Foy, M. R., Levine, S., & Thompson, R. F. (1990). Unpredictable and uncontrollable stress impairs neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Brain Research Bulletin*, 24, 663-667.
- Shors, T. J., Levine, S., & Thompson, R. F. (1990). Effect of adrenalectomy and demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. *Neuroendocrinology*, 51, 70-75.
- Shors, T. J., Seib, T. B., Levine, S., & Thompson, R. F. (1989). Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science*, 244, 224-226.
- Skosnik, P. D., Chatterton, R. T., Jr., Swisher, T., & Park, S. (2000). Modulation of attentional inhibition by norepinephrine and cortisol after psychological stress. *International Journal of Psychophysiology*, 36, 59-68.
- Smith, C. L., & Hammond, G. L. (1992). Hormonal regulation of corticosteroid-binding globulin biosynthesis in the male rat. *Endocrinology*, 130, 2245-2251.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 34-50.
- Soetens, E., Casaer, S., D'Hooge, R., & Hueting, J. E. (1995). Effect of amphetamine on long-term retention of verbal material. *Psychopharmacology*, 119, 155-162.
- Soetens, E., D'Hooge, R., & Hueting, J. E. (1993). Amphetamine enhances human-memory consolidation. *Neuroscience Letters*, 161, 9-12.
- Spanis, C. W., Haycock, J. W., Handwerker, M. J., Rose, R. P., & McGaugh, J. L. (1977). Impairment of retention of avoidance responses in rats by posttraining diethyldithiocarbamate. *Psychopharmacology*, 53, 213-215.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from finding with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99, 195-231.
- Squire, L. R., Amaral, D. G., & Press, G. A. (1990). Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *Journal of Neuroscience*, 10, 3106-3117.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 1837-1841.
- Stangier, U., Heidenreich, T., Berardi, A., Golbs, U., & Hoyer, J. (1999). Die Erfassung sozialer Phobie durch die Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) und die Social Phobia Scale (SPS). *Diagnostica*, 28, 28-36.
- Starkman, M. N. (1993). The HPA axis and psychopathology: Cushing's Syndrome. *Psychiatric Annals*, 23, 691-701.

- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Schteingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, *32*, 756-765.
- Starkman, M. N., Giordani, B., Berent, S., Schork, M. A., & Schteingart, D. E. (2001). Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosomatic Medicine*, *63*, 985-993.
- Starkman, M. N., Giordani, B., Gebarski, S. S., Berent, S., Schork, M. A., & Schteingart, D. E. (1999). Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biological Psychiatry*, *46*, 1595-1602.
- Starkman, M. N., & Schteingart, D. E. (1981). Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's Syndrome. *Archives of Internal Medicine*, *141*, 215-219.
- Starkman, M. N., Schteingart, D. E., & Schork, M. A. (1986a). Correlation of bedside cognitive and neuropsychological tests in patients with Cushing's syndrome. *Psychosomatics*, *27*, 508-511.
- Starkman, M. N., Schteingart, D. E., & Schork, M. A. (1986b). Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome. *Psychiatry Research*, *19*, 177-188.
- Sternberg, D. B., Isaacs, K. R., Gold, P. E., & McGaugh, J. L. (1985). Epinephrine facilitation of appetitive learning: attenuation with adrenergic receptor antagonists. *Behavioral and Neural Biology*, *44*, 447-453.
- Sternberg, D. B., Korol, D., Novack, G. D., & McGaugh, J. L. (1986). Epinephrine-induced memory facilitation: attenuation by adrenoceptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, *129*, 189-193.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen MDBF*. Göttingen: Hogrefe.
- Talley, C. E., Kahn, S., Alexander, L. J., & Gold, P. E. (2000). Epinephrine fails to enhance performance of food-deprived rats on a delayed spontaneous alternation task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *73*, 79-86.
- Tersman, Z., Collins, A., & Eneroth, P. (1991). Cardiovascular responses to psychological and physiological stressors during the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*, *53*, 185-197.
- Tunn, S., Mollmann, H., Barth, J., Derendorf, H., & Krieg, M. (1992). Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clinical Chemistry*, *38*, 1491-1494.
- Vaher, P. R., Luine, V. N., Gould, E., & McEwen, B. S. (1994). Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. *Brain Research*, *656*, 71-78.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Kupfer, D. J. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *81*, 2468-2473.
- Van de Kar, L. D., Piechowski, R. A., Rittenhouse, P. A., & Gray, T. S. (1991). Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology*, *54*, 89-95.

- van der Kolk, B., & Fisler, R. (1996). Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview. *British Journal of Psychotherapy*, *12*, 352-361.
- Van Londen, L., Goekoop, J. G., Zwinderman, A. H., Lanser, J. B., Wiegant, V. M., & De Wied, D. (1998). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychological Medicine*, *28*, 275-284.
- Van Stegeren, A. H., Everaerd, W., Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally action beta-blocking agents. *Psychopharmacology*, *138*, 305-310.
- Varney, N. R., Alexander, B., & MacIndoe, J. H. (1984). Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *141*, 369-372.
- Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I. D., Tytherleigh, M., & Plummer, S. (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 535-549.
- Veldhuis, H. D., De Kloet, E. R., Van Zoest, I., & Bohus, B. (1982). Adrenalectomy reduces exploratory activity in the rat: a specific role of corticosterone. *Hormones and Behavior*, *16*, 191-198.
- Veldhuis, H. D., De Korte, C. C., & De Kloet, E. R. (1985). Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. *European Journal of Pharmacology*, *115*, 211-217.
- von Bardeleben, U., & Holsboer, F. (1991). Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biological Psychiatry*, *29*, 1042-1050.
- Ward, M. M., Mefford, I. N., Parker, S. D., Chesney, M. A., Taylor, C. B., Keegan, D. L., et al. (1983). Epinephrine and norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors. *Psychosomatic Medicine*, *45*, 471-486.
- Weidenfeld, J., Itzik, A., & Feldman, S. (1997). Effect of glucocorticoids on the adrenocortical axis responses to electrical stimulation of the amygdala and the ventral noradrenergic bundle. *Brain Research*, *754*, 187-194.
- Weingartner, H., Cohen, R. M., Murphy, D. L., Martello, J., & Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, *38*, 42-47.
- Whelan, T. B., Schteingart, D. E., Starkman, M. N., & Smith, A. (1980). Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *168*, 753-757.
- Whitnall, M. H. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in Neurobiology*, *40*, 573-629.
- Williams, C. L., & McGaugh, J. L. (1993). Reversible lesions of the nucleus of the solitary tract attenuate the memory-modulating effects of posttraining epinephrine. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 955-962.
- Williams, C. L., Men, D., & Clayton, E. C. (2000). The effects of noradrenergic activation of the nucleus tractus solitarius on memory and in potentiating norepinephrine release in the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, *114*, 1131-1144.
- Williams, C. L., Men, D., Clayton, E. C., & Gold, P. E. (1998). Norepinephrine release in the amygdala after systemic injection of epinephrine or escapable

- footshock: contribution of the nucleus of the solitary tract. *Behavioral Neuroscience*, 112, 1414-1422.
- Wilson, M. M., Greer, S. E., Greer, M. A., & Roberts, L. (1980). Hippocampal inhibition of pituitary-adrenocortical function in female rats. *Brain Research*, 197, 433-441.
- Wolf, O. T., Convit, A., McHugh, P. F., Kandil, E., De Santi, S., Thorn, E. L., et al. (2002a). Cortisol differentially effects memory in young and elderly men. *Behavioral Neuroscience*, 115, 1002-1011.
- Wolf, O. T., & Kirschbaum, C. (in press). Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Hormones and Behavior*.
- Wolf, O. T., Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., Hellhammer, J., & Kirschbaum, C. (1998). Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 617-629.
- Wolf, O. T., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., McEwen, B. S., & Kirschbaum, C. (2001). The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 711-720.
- Wolf, O. T., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., Reischies, F. M., & Kirschbaum, C. (2002b). Moderate psychosocial stress appears not to impair recall of words learned 4 weeks prior to stress exposure. *Stress*, 5, 59-64.
- Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Canick, J., Levin, B., & Lupien, S. (1997). Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 823, 81-96.
- Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., et al. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1297-1303.
- Wolkowitz, O. M., Weingartner, H., Rubinow, D. R., Jimerson, D., Kling, M., Berretini, W., et al. (1993). Steroid modulation of human memory: biochemical correlates. *Biological Psychiatry*, 33, 744-746.
- Woodside, D. B., Winter, K., & Fisman, S. (1991). Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 36, 746-748.
- Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Cowen, P. J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145, 260-266.
- Young, E. A., & Vazquez, D. (1996). Hypercortisolemia, hippocampal glucocorticoid receptors, and fast feedback. *Molecular Psychiatry*, 1, 149-159.
- Zimmerman, M., & Coryell, W. (1987). The dexamethasone suppression test in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 12, 245-251.
- Zola Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 547-563.
- Zola Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 6, 2950-2967.

Zola Morgan, S., Squire, L. R., Rempel, N. L., Clower, R. P., & Amaral, D. G. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *12*, 2582-2596.

Danksagung

Die Erstellung einer Dissertation kann sich zu einer Lebenskrise entwickeln, wenn da nicht Menschen sind, die Unterstützung in vielerlei Hinsicht geben. Diesen Menschen möchte ich hier danken.

Zuallererst geht mein Dank an meine Familie, insbesondere an meine Frau Sonja, die mir bis an die Grenze ihrer Kräfte während der Promotion den „Rücken frei gehalten“ hat und an meine Kinder Anna und Wiebke, die des öfteren auf den Papa verzichten mussten. Ohne ihre Unterstützung hätte das Unterfangen kein gutes Ende genommen.

Herrn Prof. Martin Hautzinger gilt mein Dank für die uneingeschränkte Unterstützung in jeder nur erdenklichen Hinsicht. Für Anregungen aus „psychologischer Sicht“ bin ich Ursula Reichwald sehr dankbar, ebenso für ihre praktische Unterstützung bei der Durchführung der Experimente. Dr. Markus Heinrichs danke ich für zahlreiche und umfangreiche Kommentare zur Planung der Untersuchungen, zur Deutung unerwarteter Ergebnisse und für die Durchsicht des Manuskripts. Ebenso möchte ich Dr. Oliver Wolf danken für Anregungen und Unterstützung in verschiedenen Fragen der „kognitiven Psychoneuroendokrinologie“. Daniela Blank danke ich für das unermüdliche Korrekturlesen des Manuskripts.

Prof. Clemens Kirschbaum, Dr. Nicolas Rohleder und dem Düsseldorfer Laborteam gilt mein Dank für die Auswertung der Speichelproben hinsichtlich der ζ -Amylase. Dem Team des biochemischen Labors der Universität Trier, namentlich Dr. Andrea Gierens, Frau Rummel-Frühauf und Annemie Fritzen möchte ich danken für die Auswertung der Cortisolproben und die Nachsicht bei sonderbar beschrifteten Salivetten.

Eine große Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Sitzungen waren Ulrike Rimmele, Martin Schwarte, Markus Holzwarth, Anya Horlacher, Alexandra Heisrath und Verena Hilbert - ihnen und einer ganzen Reihe von Kollegen, die sich als „Statisten“ für den TSST zur Verfügung stellten, möchte ich danken.

Schließlich und nicht zuletzt bedanke ich mich bei allen Probandinnen und Probanden, die sich bereit erklärt haben, an den Experimenten teilzunehmen – ohne sie gäbe es keine Daten und keine Ergebnisse.

Gregor Domes

Tübingen im November 2002

