Aus dem Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. J. Born

Der Einfluss von Hydrocortison auf die Konsolidierung neutraler und emotionaler Gedächtnisinhalte

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von

Johannes Schneeweiß

aus Lübeck

Lübeck 2010

1.	Berichterstatter:	Prof. Dr. rer. soc. J. Born
2.	Berichterstatterin:	PrivDoz. Dr. med. Angela Roth-Isigkeit
Tag	der mündlichen Prüfung:	26.01.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.01.2011

Meiner Familie

<u>Inhaltsverzeichnis</u>

0.	Abkı	urzungsverzeichnis	06
1.	Einle	eitung und Fragestellung	07
	1.1	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	80
		1.1.1 Aufbau und Hormone	80
		1.1.2 Regulation	09
	1.2	Gedächtnis	11
		1.2.1 Kurz- und Langzeitgedächtnis	12
		1.2.2 Deklaratives und prozedurales Gedächtnis	12
		1.2.3 Gedächtnisbildung	14
	1.3	Emotionale und neutrale Gedächtnisbildung	17
	1.4	Einfluss von Cortisol auf die Gedächtnisbildung	19
	1.5	Fragestellung	24
2.	Meth	noden und Material	25
	2.1	Probanden	25
	2.2	Studiendesign und Studienablauf	25
	2.3	Gedächtnistests	27
		2.3.1 Texte - Hauptaufgabe zur Konsolidierung	27
		2.3.2 Memoryspiel - Hauptaufgabe zur Konsolidierung	29
		2.3.3 Numbertask - Kontrollaufgabe zur Enkodierung	29
		2.3.4 Formen - Kontrollaufgabe zum Abruf	30
	2.4	Beschreibung der Prüfsubstanz	30
	2.5	Hormon-Bestimmungen	31
	2.6	Statistische Analyse	32

3.	Ergebnisse		
	3.1	Blutparameter	33
		3.1.1 Cortisol	33
		3.1.2 ACTH	34
		3.1.3 Katecholamine	36
	3.2	Gedächtnistests	37
		3.2.1 Texte	37
		3.2.2 Konsolidierung des Memoryspiels	41
		3.2.3 Numbertask – Kontrollaufgabe zur Enkodierung	42
		3.2.4 Formen – Kontrollaufgabe zum Abruf	43
	3.3	Befindlichkeit und Schläfrigkeit	44
4.	Disk	ussion	45
	4.1	Beantwortung der Fragestellung	45
	4.2	Diskussion der Blutparameter und Selbsteinschätzung	49
	4.3	Cortisoleffekte auf das Gedächtnis und klinische Implikationen	50
	4.4	Schwachpunkte der Studie und alternatives Vorgehen	56
5.	Zusa	ımmenfassung	60
6.	Liter	aturverzeichnis	<u></u> 61
7.	Anha	ang	73
	7.1	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	73
	7.2	Material	73
8.	Dank	ksagung	79
9.	Lebe	enslauf	80

0. Abkürzungsverzeichnis

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

ANOVA = Varianzanalyse (englisch: analysis of variance)

BLA = Basolaterale Amygdala

Cond = Bedingung (Hydrocortison versus Placebo)

Cort oder C = Cortisolbedingung

CPS = Cold pressor Stress (Stress-Induktion mit Arm in Eiswasser)

CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon

Dev = Deviationsscore (Abweichung von der richtigen Position)

Emo oder e = emotionaler Text

Free = free recall (freier Abruf)

GC = Glucocorticoide

GR = Glucocorticoidrezeptor

HC = Hydrocortison HE = Haupteffekt

HHN-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

HPA-axis = Hypothalamo-pituary-adrenal-axis (englisch für HHN-Achse)

HWZ = Halbwertszeit

IA = Interaktion

LTP = Langzeitpotenzierung

MR = Mineralocorticoidrezeptor

MTL = Mediales Temporallappen-System

Neu oder n = neutraler Text

n.s. = nicht signifikant

Plac oder P = Placebobedingung

POMC = Proopiomelanocortin

PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung

Rec = Recognition (Wiedererkennen)

Reldiff = Erinnerte Stimuli in prozentualer Relation zum Lernen

SEM = Standardfehler des Mittelwertes

SWS = Slow-wave sleep

TSST = Trier Social Stress Test (kurze Rede vor Publikum)

1. Einleitung

Die Erinnerungen unseres alltäglichen Lebens an Menschen, Orte und Situationen definieren, wer wir sind (Squire, 1999). Doch warum erinnern wir bestimmte, vor allem emotional gefärbte Dinge noch nach Jahren besonders gut und vergessen dagegen andere schon nach kurzer Zeit? Die zugrunde liegenden Mechanismen der Gedächtnisbildung werden in komplexer Weise durch verschiedene hormonelle Faktoren beeinflusst, von denen die "Stresshormone" der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) wie das Cortisol ausgiebigsten untersucht worden sind. Jüngere Studien zeigen dabei ein differenzierteres Bild der Cortisolwirkungen auf die einzelnen Prozesse der Gedächtnisbildung. Die "Volkskrankheit" der Depression sei als ein Beispiel einer Erkrankung genannt, welche typischerweise mit erhöhten Cortisolspiegeln und Gedächtnisbeeinträchtigungen einhergeht. Störungen in der Regulation der HHN-Achse und in der Gedächtnisbildung finden sich außerdem charakteristischerweise bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Darüber hinaus werden synthetische Glucocorticoide wie das Hydrocortison bei entzündlichen Prozessen in großem Rahmen therapeutisch eingesetzt. Erhöhungen und Regulationsstörungen des "Stresshormons" Cortisol haben demnach eine große gesundheitliche Bedeutung.

Um zu verstehen, wie sich Cortisol auf den Menschen und vor allem auf seine kognitiven Fähigkeiten wie Lernen und Gedächtnis auswirkt, sollen zunächst grundlegende Elemente der hormonellen Regulation des Cortisols einerseits und der Gedächtnisbildung andererseits aufgezeigt werden. Des Weiteren soll berücksichtigt werden, welche Rolle dabei der emotionale Gehalt eines Gedächtnisinhalts spielt. So ist es uns zwar unmöglich, alles zu behalten, was wir im Alltag erleben, dafür erinnern wir uns vermutlich noch genau daran, was wir an dem Tag getan und wen wir getroffen haben, als am 11. September 2001 die Türme des World Trade Centers in New York einstürzten. Schwer dürfte es dagegen fallen, sich spontan daran zu erinnern, was wir 14 Tage vor oder nach dem Anschlag getan haben. Dass wir bestimmte Dinge besser behalten als andere, wird durch ihren emotionalen Gehalt moduliert. Die Frage, inwieweit Cortisol die Konsolidierung neutraler und emotionaler Gedächtnisinhalte beeinflusst, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse, englisch: hypothalamo-pituary-adrenal-axis, HPA-axis) bezeichnet ein mehrstufiges Hormonsystem, welches einerseits einer circadianen Rhythmik unterliegt und andererseits von "Stressoren" aktiviert wird. So führt Stress zu einer erhöhten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, woraus eine gesteigerte Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde resultiert (de Quervain et al., 2009).

1.1.1 Aufbau und Hormone

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse setzt sich anatomisch und hormonell wie folgt zusammen (nach Wagner und Born, 2003):

Hypothalamus: [Nucleus suprachiasmaticus und Nucleus paraventricularis]

→ CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon)

Hypophyse: Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse)

→ ACTH (Adrenocorticotropin)

Nebennierenrinde:Zona fasciculata

→ Cortisol

Von Neuronen im paraventrikulären Hypothalamus sezerniertes CRH gelangt von der Eminentia mediana über das Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse), wo es die Synthese und Spaltung des Peptids POMC (Proopiomelanocortin) in u.a. ACTH und ß-Endorphin bewirkt.

Das Peptidhormon ACTH gelangt nach Sekretion aus der Hypophyse in den systemischen Blutkreislauf, über den es in ungebundener Form mit einer kurzen Halbwertszeit von unter zehn Minuten wegen raschen enzymatischen Abbaus die Nebennierenrinde erreicht. Über Bindung an spezifische Rezeptoren induziert ACTH die Bildung und Sekretion von Glucocorticoiden (Cortisol). Cortisol ist ein lipophiles Hormon, welches über mehrere enzymatische Schritte aus Cholesterin synthetisiert wird. Aufgrund seiner hohen Lipophilie wird Cortisol nach Sekretion in die Blutbahn zu 90-95% an Transportproteine gebunden. Lediglich die freien fünf bis zehn Prozent des Cortisols stellen die biologisch wirksamen Anteile dar.

1.1.2 Regulation

- Feedback-Mechanismen

Das Hormonsystem CRH-ACTH-Cortisol wird im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus reguliert. Dabei wirken erhöhte Plasmacortisolspiegel sowohl hemmend auf die CRH-Sekretion im Hypothalamus (teilweise vermittelt über den Hippocampus) als auch auf die des ACTH in der Adenohypophyse. Daneben hemmen hohe CRH- und ACTH-Spiegel ebenfalls die CRH-Sekretion im Hypothalamus (Wagner und Born, 2003).

- Circadiane Rhythmik

Die Ausschüttung und die Plasmaspiegel von CRH, ACTH und Cortisol unterliegen einer ausgeprägten circadianen 24-Stunden-Rhythmik mit niedrigsten Werten in den ersten Stunden nach Mitternacht, einem steilen Anstieg in den frühen Morgenstunden kurz vor dem Erwachen, einem Maximum am Morgen kurz nach dem Aufwachen und einer allmählichen Abnahme über den Nachmittag und Abend bis zum erneuten Nadir in der frühen Nacht (Kirschbaum und Hellhammer, 1989; Jacobsen, 2005).

- Ereignisse und Funktionen

Physischer (Kälte, Durst oder Schmerz) und psychischer Stress (z.B. Angst) führen neben einer Sympathikusaktivierung mit Katecholaminausschüttung zu einer akuten Aktivierung der HHN-Achse, aus der eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde resultiert (Lupien et al., 2005). Nach der "fight-or-flight"-Theorie wird der Organismus durch diese Stressantwort optimal auf eine akute Gefahrensituation eingestellt: Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzuckerspiegel steigen, während Immunabwehr und Reparaturmechanismen heruntergefahren werden. Es werden die verfügbaren Energien des Körpers für Kampf oder Flucht mobilisiert. Darüber hinaus wird das Gehirn in eine Art "Konsolidierungs-Modus" geschaltet (Roozendaal, 2002). Das Festigen der neuen, für das Überleben wichtigen Information wird verbessert und der Abruf älterer Gedächtnisinhalte gleichzeitig gehemmt, um schließlich eine Adaptation an die Situation zu erreichen (de Kloet et al., 2005; Herbert et al., 2006).

- Rezeptoren (MR, GR)

Eine Schlüsselrolle im Verständnis der Cortisolwirkungen stellt die Kenntnis über dessen Rezeptorsubtypen dar. Cortisol kann aufgrund seiner Lipophilie sowohl die Bluthirnschranke als auch die Zellmembran überwinden und auf diese Weise an intrazelluläre Rezeptoren binden. Der Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) besitzt im Vergleich zu dem Glucocorticoid-Rezeptor (GR) eine etwa zehnfach höhere Affinität zu Cortisol. Daher sind die MR bereits bei basalen Cortisolspiegeln im Verlauf der circadianen Rhythmik zu großen Teilen gesättigt, während die GR erst bei akuten Erhöhungen des Cortisolspiegels in größerem Umfang gesättigt werden. Dieses deutet auf die spezielle Bedeutung der Rezeptor-Subtypen bei der akuten Stressreaktion hin. Die limbischen intrazellulären MR bleiben im circadianen Verlauf im Wesentlichen tonisch besetzt, stabilisieren auf diese Weise neuronale Netzwerke im Limbischen System und steuern die Sensitivität der HHN-Achse auf Stressoren durch Kontrolle der Reizschwelle (de Kloet et al., 2009). Dagegen dämpfen intrazelluläre GR die initiale Stressantwort und leiten eine Erholung ein. Zusätzlich fördern diese GR die Löschung von Verhaltensweisen, die nicht mehr relevant sind und erleichtern die Bildung neuer Gedächtnisinhalte. Neben den intrazellulären Rezeptoren werden membranständige MR und GR beschrieben, unter denen der membranständige MR im Hippocampus über eine gesteigerte Glutamatfreisetzung zu einer Erniedrigung der Reizschwelle und damit zu einer Verstärkung der akuten HHN-Achsen-Aktivierung bei steigendem Cortisol führt, während der membranständige GR im Hypothalamus die HHN-Achsen-Aktivierung durch eine Blockade der Glutamatausschüttung abschwächt. Die Verteilung von MR und GR in verschiedenen Gehirnstrukturen ist charakteristisch unterschiedlich (Lupien et al. 2005, siehe auch Abschnitt 1.4). Während die GR weit verbreitet in vielen Anteilen des Gehirns exprimiert werden, finden sich die MR vorrangig in Hirnarealen des Hippocampus und der Amygdala (Reul und de Kloet, 1985; Korz und Frey, 2003; de Kloet et al., 2005, 2009).

Nachdem in diesem Abschnitt die Grundlagen der HHN-Achse, ihrer hormonellen und neuroanatomischen Komponenten beschrieben wurden, geht es im folgenden Abschnitt 1.2 zuerst um das Gedächtnis und dabei insbesondere um die Prozesse der Gedächtnisbildung für neutrale und anschließend für emotionale Inhalte (1.3). Der Stand der wissenschaftlichen Forschung zu den Wirkungen von

Cortisol auf das Gedächtnis wird in 1.4 betrachtet. Anschließend wird die Fragestellung zur vorliegenden Untersuchung hergeleitet.

1.2 Gedächtnis

Die Erfahrungen, die wir gemacht haben, kann uns keiner nehmen, heißt es. Was wäre, wenn wir uns aber an all dies nicht erinnern könnten? Eine Antwort auf diese Frage geben uns beispielsweise Patienten, die ihr Gedächtnis verloren haben. Zunächst erfolgt ein Überblick über die unterschiedlichen Gedächtnissysteme und die beteiligten Hirnstrukturen.

Systeme und involvierte Strukturen

Die Gedächtnissysteme können nach verschiedenen Kategorien aufgeteilt werden: Zum einen nach der zeitlichen Dauer als Kurz- und Langzeitgedächtnis und zum anderen nach dem Inhalt als deklarativ und nondeklarativ / prozedural (siehe Abbildung 1, modifiziert nach Squire und Zola, 1996).

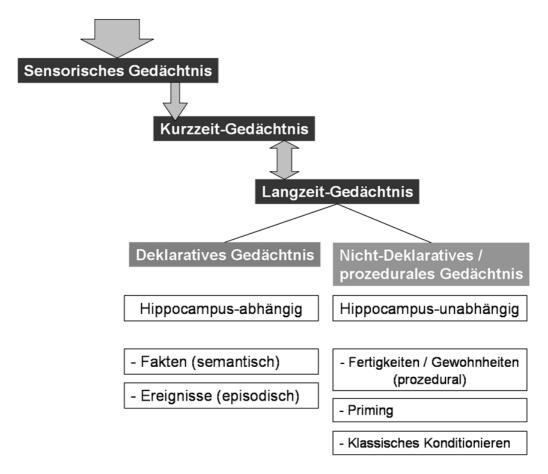


Abbildung 1: Gedächtnissysteme eingeteilt nach der zeitlichen Dauer in Kurz- und Langzeitgedächtnis, letzteres kann nach dem Inhalt in deklaratives und prozedurales Gedächtnis unterteilt werden (modifiziert nach Squire und Zola, 1996).

1.2.1 Kurz- und Langzeitgedächtnis

Am Anfang steht das sensorische Gedächtnis, welches als "Ultrakurzzeitgedächtnis" die Information im Sekundenbereich speichert. Deklarative Gedächtnisinhalte gelangen darüber in das Kurzzeitgedächtnis, werden dort geordnet, als wichtig oder unwichtig, schon bekannt oder noch unbekannt eingestuft und entweder gelöscht oder im Gedächtnis behalten. Bleibt der Gedächtnisinhalt über eine gewisse Zeit im Gedächtnis erhalten, spricht man von Arbeitsgedächtnis. Es ist Teil des Kurzzeitgedächtnisses, in dem die Gedächtnisinhalte Minuten bis Stunden verbleiben (Rosenzweig et al., 2005).

Aufgabe des Langzeitgedächtnisses ist die dauerhafte Speicherung (Tage bis Jahre) deklarativer und nondeklarativer / prozeduraler Gedächtnisinhalte. Die Kapazität des Langzeitgedächtnisses ist deutlich größer die des Kurzzeitgedächtnisses. lm Vergleich zum Kurzzeitgedächtnis ist das Langzeitgedächtnis resistenter gegen Löschung der Gedächtnisinhalte, was sich am Beispiel von Menschen, die an einer Demenz leiden, gut nachvollziehen lässt. Diese können sich neue Gedächtnisinhalte nur sehr schwer merken, sich dagegen aber noch teilweise sehr genau an Episoden ihrer Kindheit erinnern.

Die Überführung vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis wird als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet, also als "Lernen" im engeren Sinne und ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung (siehe 1.2.3 "Gedächtnisbildung").

1.2.2 Deklaratives und prozedurales Gedächtnis

Unter den Langzeitgedächtnissystemen werden folgende zwei unterschieden:

- Das prozedurale (Verhaltens-) Gedächtnis und
- das deklarative (Wissens-) Gedächtnis.

Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis ist dem bewussten Abruf zugänglich und beinhaltet Episoden und Fakten ("knowing that"; Smith, 2001). Es wird deshalb auch als Wissensgedächtnis bezeichnet. Man unterscheidet innerhalb des deklarativen Gedächtnisses das episodische Gedächtnis, welches autobiographische Ereignisse in einer zeitlichen Abfolge speichert, und das semantische Gedächtnis, welches Fakten wie beispielsweise geschichtliche Daten umfasst (siehe Abbildung 1).

Das Lernen geschieht wie auch die Wiedergabe der gespeicherten Daten, Fakten und Ereignisse bewusst, weshalb das deklarative Gedächtnis auch als explizites Gedächtnis bezeichnet wird. Für das bewusste Lernen und den Abruf neu erworbenen Wissens sind der mediale Temporallappen (MTL) und darunter insbesondere der Hippocampus von zentraler Bedeutung (siehe Abbildung 2, nach Squire und Zola-Morgan, 1993; Rosenzweig et al., 2005). So sind Patienten mit einer beidseitigen Schädigung im Bereich des Hippocampus und des MTL in ihrer deklarativen Gedächtnisleistung stark beeinträchtigt. Als klassisches Beispiel gilt hierfür der Patient H.M., dem aufgrund seines epileptischen Krampfleidens in den 1950er Jahren der MTL beidseits operativ entfernt wurde. Er litt in der Folge an einer zeitlich graduierten retrograden Amnesie und an einer ausgeprägten anterograden Amnesie (Scoville und Milner, 1957). Dabei beschreibt der Begriff der anterograden Amnesie den Fähigkeitsverlust der Bildung neuer Erinnerungen und der Begriff der retrograden Amnesie den Fähigkeitsverlust des Abrufs von Gedächtnisinhalten, die zeitlich vor dem Schädigungseintritt liegen. Die Bildung prozeduralen Gedächtnisses ist diesen Patienten dagegen oftmals noch weiterhin möglich (Rosenzweig et al., was unterstreicht, dass es sich um von einander unabhängige Gedächtnissysteme (deklarativ / prozedural) handelt.

Aktuelle Studien untermauern die Bedeutung des Hippocampus (insbesondere der CA3-Region) in Bezug auf die Gedächtnisbildung der zeitlichen Abfolge von Ereignissen. Dies beschreibt einen essenziellen Aspekt des episodischen Gedächtnisses, nämlich die zeitliche Verknüpfung der einzelnen Ereignisse einer Episode in der Reihenfolge, wie sie stattgefunden haben (Dragoi und Buzsaki, 2006; Lehn et al., 2009; Paz et al., 2010).

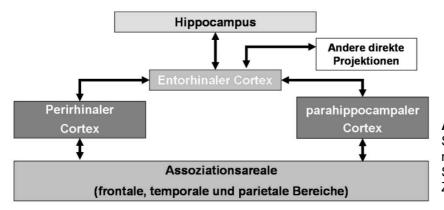


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des medialen Temporallappen-Systems (nach Squire und Zola-Morgan, 1993).

Prozedurales / nondeklaratives Gedächtnis

Das nondeklarative Gedächtnis stellt eine heterogene Gruppe von Gedächtnissystemen dar und umfasst verschiedene Lernmechanismen (siehe Abbildung 1). Dazu zählen die klassische Konditionierung (Pavlov, 1927), das Priming und das prozedurale Verhaltensgedächtnis (Rosenzweig et al., 2005), bei welchem das Erlernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten im Vordergrund steht ("knowing how"; Smith, 2001). Ein gutes Beispiel für das prozedurale Gedächtnis ist das Fahrradfahren. Nachdem man einmal erfolgreich Fahrrad fahren gelernt hat, läuft es automatisch und ohne Einschalten des Bewusstseins ab. Deshalb wird das nondeklarative Gedächtnis auch als implizites Gedächtnis bezeichnet. An der Speicherung für Fertigkeiten und Gewohnheiten sind die Basalganglien, das Striatum, der motorische Cortex und das Kleinhirn beteiligt. Anders als beim deklarativen Gedächtnis hat der Hippocampus beim prozeduralen Gedächtnis keine entscheidende Bedeutung (Rosenzweig et al., 2005).

1.2.3 Gedächtnisbildung

Allgemein bezeichnet man als Lernen die Ausbildung überdauernder Verhaltensänderung durch Erfahrung, während der Begriff des Gedächtnisses den Speicheraspekt dieses Vorganges charakterisiert.

Die Gedächtnisbildung besteht aus den drei Teilprozessen:

- 1. Enkodierung
- 2. Konsolidierung
- Abruf

Mechanismen der Gedächtnisbildung

Eine grundlegende Frage der Gedächtnisforschung ist es, wie das Gehirn Gedächtnisinhalte dauerhaft "speichert". Anders als beim Computer werden die Erinnerungen unseres Alltagslebens nicht sofort wie in einer Datei fertig abgespeichert, sondern erst graduell gefestigt. Angefangen mit einer labilen Phase gehen die Inhalte nach und nach in ein dauerhaftes Langzeitgedächtnis über. Unter dem Abschnitt 1.2.2 wurde bereits das "klassische" Beispiel des Patienten H.M. genannt (Scoville und Milner, 1957), welches richtungsweisend für die Erkenntnis war, dass der Hippocampus als Teil des medialen Temporallappensystems (MTL)

eine essenzielle Rolle bei der deklarativen Gedächtniskonsolidierung spielt. Patienten mit umschriebenen bilateralen Läsionen des medialen Temporallappens weisen eine anterograde Amnesie auf. Sie sind damit nicht mehr in der Lage, neue Gedächtnisinhalte in das Langzeitgedächtnis zu überführen, können aber noch auf alte Gedächtnisinhalte, wie aus der Kindheit, zurückgreifen. Je größer der Defekt im MTL, desto weiter reichen die Gedächtnisverluste in die Vergangenheit zurück (zeitlich graduierte retrograde Amnesie; eine Läsion der CA1-Region führte beispielsweise zu einem Gedächtnisverlust von ein bis zwei Jahren; Scoville und Milner, 1957). Durch diese Befunde konnte man darauf schließen, dass der Hippocampus für den kurzfristigen Speichervorgang von Erinnerungen verantwortlich ist, aber nicht für das Langzeitgedächtnis als definitiver Speicherort. Der Hippocampus hat dementsprechend die Funktion eines zeitlich begrenzten Speichers für neue deklarative Informationen, während deren dauerhafte Speicherung und der Abruf vom Neocortex beziehungsweise von corticalen Netzwerken abhängig ist (Squire und Zola, 1996).

Begriff der Konsolidierung für die graduelle Festigung Der von Gedächtnisinhalten wurde bereits um 1900 von Müller und Pilzecker (Müller und Pilzecker, 1900) etabliert. Die Gedächtniskonsolidierung ist demnach ein zeitabhängiger Prozess, der labile Gedächtnisspuren in länger anhaltende umwandelt (McGaugh, 1966). Derzeit geht man von dem so genannten Standardmodell der Konsolidierung aus. Die Enkodierung geschieht unmittelbar nach Eintreffen eines Sinnesreizes bzw. einer kognitiven Information in den verschiedenen beteiligten, spezialisierten primären und assoziativen Cortexarealen (Frankland und Bontempi, 2005). Der Hippocampus integriert die Informationen von diesen corticalen Arealen, die die verschiedenen Qualitäten des Erlebnisses repräsentieren und fusioniert diese Qualitäten in hoher Geschwindigkeit in eine zusammenhängende Gedächtnisspur. Die Enkodierung bezeichnet entsprechend die Aufnahme und Entschlüsselung der noch labilen Gedächtnisspur im Kurzzeitgedächtnis, während in der Konsolidierungsphase der Transfer vom Hippocampus zum Neocortex und damit in das Langzeitgedächtnis stattfindet. Dabei ist die Bedeutung des Schlafes hervorzuheben, in dem speziell im "Slowwave-sleep" (SWS) eine Reaktivierung ("Replay") der am Tag beim Lernen aktiven Neurone auftritt und auf diese Weise zu einer erheblichen Verstärkung des Lerneffektes beiträgt (Plihal und Born, 1997; Peigneux et al. 2001; Born, 2010).

Die Konsolidierung erfolgt zunächst auf der synaptischen Ebene, wo innerhalb von Minuten bis Stunden synaptische Verbindungen in bestimmten Hirnbereichen entstehen oder umstrukturiert werden ("synaptische Konsolidierung"). Durch die so genannte Langzeitpotenzierung (LTP) können die synaptischen Verbindungen langfristig verstärkt werden (Bliss und Lømo, 1973). Es schließt sich die Konsolidierung auf der systemischen Ebene an, die Tage bis Monate dauern kann ("Systemkonsolidierung") und bei der ganze Gehirnregionen umstrukturiert werden können, die für die Gedächtnisbildung wichtig sind (Frankland und Bontempi, 2005; Born et al., 2006). Sukzessive Reaktivierung ("Replay") des hippocampal-corticalen Netzwerkes führt zu einer progressiven Festigung cortico-corticaler Verbindungen, beispielsweise durch Stärkung bereits bestehender Verbindungen oder durch Schaffung neuer. Dabei spielen in Bezug auf die Verknüpfung einzelner Ereignisse zu einer zeitlichen Abfolge deklarativer Gedächtnisinhalte oszillierende Theta- und Gamma-Aktivitäten von Neuronen im Hippocampus und Neocortex offenbar eine zentrale Rolle (Jensen und Lisman, 2005). Je fester die cortico-corticalen Verbindungen sind, desto unabhängiger werden sie vom Hippocampus und können in das bereits bestehende corticale Gedächtnisnetzwerk einbezogen werden. Ein wichtiges Charakteristikum dieses Modells ist die Eigenschaft, dass Änderungen in der Verbindungsfestigkeit zwischen dem hippocampalen System und den verschiedenen Cortexarealen sehr schnell und vorübergehend von statten gehen können, während sich Änderungen der Verbindungen zwischen den Cortexarealen untereinander langsam vollziehen. Auf diese Weise wird vermieden, dass existierende corticale Gedächtnisspuren durch neu geformte gelöscht oder überschrieben werden (Frankland und Bontempi, 2005). Ist der Transfer in den Cortex abgeschlossen, kann eine Schädigung des Hippocampus nicht mehr zu einem Verlust der Erinnerung führen. Der Gedächtnisinhalt ist damit unabhängig vom Hippocampus geworden.

Diese Darstellung bezieht sich im Prinzip sowohl auf neutrale als auch auf emotionale deklarative Gedächtnisinhalte. Im folgenden Abschnitt soll auf die besondere Stellung der Gedächtnisbildung emotional gefärbter deklarativer Informationen eingegangen werden.

1.3 Emotionale und neutrale Gedächtnisbildung

Es gibt verschiedene Definitionen des Begriffs "Emotion" (Pessoa, 2008). Zu ihnen gehören Konzepte, in denen Emotionen Zustände beschreiben, die durch Erwartung von Belohnung oder Strafe hervorgerufen werden (Antrieb und Motivation; Rolls, 2005) oder andere Konzepte, die die Beteiligung der Emotionen an der bewussten oder unbewussten Bewertung von Ereignissen hervorheben (Arnold, 1960). Unterschieden wird zwischen Basisemotionen wie etwa Freude, Wut oder Angst und "höheren" Emotionen, die auch moralische Aspekte umfassen können, wie beispielsweise Stolz oder Neid (Pessoa, 2008). Diese dimensionalen Modelle der Emotion in der Psychologie werden zudem durch das neurowissenschaftliche Modell des Limbischen Systems ergänzt (Calder et al., 2001).

In Bezug auf die Gedächtnisbildung ist festzuhalten, dass emotionale Informationen anders verarbeitet werden als neutrale (Wolf, 2008). Beispiele hierfür finden sich auf der Höhe der Stimulusperzeption, aber auch in den Domänen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnis oder des Langzeitgedächtnis (Dolan, 2002; Phelps, 2004; Ohman, 2005; LaBar und Cabeza, 2006). Viele Studien zeigen, dass emotionales Material besser als neutrales Material erinnert wird (LaBar und Cabeza, 2006). In Humanstudien erinnern sich Probanden besser an emotionale Bilder, Wörter oder Geschichten als an neutrale (Wolf, 2008). So fanden Quevedo et al. (2003) heraus, dass emotionales und neutrales Textmaterial in einer kurzfristigen Multiple-Choice-Abfrage eine Stunde nach dem Lernen (Enkodierung) gleichwertig wiedergegeben wurde, während der Vorteil des emotionalen Materials erst mit größerem zeitlichen Abstand (in einer verzögerten Abruftestung nach einer Woche) offensichtlich wurde. Dagegen berichten Kuhlmann und Wolf (2006), dass das Gedächtnis für emotionales Material sowohl in unmittelbaren (Enkodierung) wie auch späteren Abruftests (Konsolidierung) gegenüber neutralem Material verbessert wird.

Charakteristischer Weise werden bei der emotionalen Gedächtnisbildung die emotionale Erregung (von hoch bis niedrig) und die emotionale Valenz (von positiv bis negativ) unterschieden, wobei insbesondere die emotionale Erregung ("Arousal") eng mit der Aktivität der Amygdala verknüpft zu sein scheint, was wichtig für die emotionale Gedächtnisverarbeitung ist (Kensinger, 2004; Labar und

Cabeza, 2006). Die Analyse der Valenz findet vorwiegend in präfrontalen Regionen des Gehirns statt (Kensinger, 2004).

Die Rolle der Amygdala für die Gedächtniskonsolidierung

Die deklarative Gedächtniskonsolidierung neutraler Gedächtnisinhalte ist vom Hippocampus abhängig (siehe Abschnitt 1.2.3). Beim Konsolidieren emotionaler Gedächtnisinhalte spielt die Amygdala eine herausragende Rolle (McGaugh et al., 1996; Adolphs et al., 1997). Sie ist Teil des limbischen Systems und afferent und efferent eng mit anderen limbischen aber auch neocortikalen Strukturen verbunden. Wie Roozendaal et al. (2006) darlegten, hängen die positiven Glucocorticoideffekte auf die Gedächtniskonsolidierung von einer noradrenergen Aktivierung in der basolateralen Amygdala (BLA) und deren Interaktion mit anderen Gehirnregionen ab. Wichtig in diesem Zusammenhang scheint zu sein, inwieweit der Proband während des Lernens emotional erregt oder berührt ist (Cahill und Alkire, 2003 Cahill et al., 2003; Abercrombie et al., 2006). Eine Voraussetzung für die Ermöglichung der positiven Glucocorticoidwirkung auf die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte ist also das Zusammenspiel des Cortisols mit einer ausgelösten gesteigerten noradrenergen Transmission der emotional basolateralen Amygdala (de Quervain et al., 2009).

Evolution einer derart privilegierten Verarbeitung emotionaler Die Gedächtnisinhalte stellt sicher, dass die für das Überleben relevantesten Informationen höchste Priorität erhalten. Dies ist unter normalen Umständen adaptiv und sinnvoll, wird aber im Falle psychiatrischer Erkrankungen zu einem Problem für die Patienten (Dolan, 2002; Phelps, 2004; Ohman, 2005; LaBar und Cabeza, 2006). Tatsächlich werden einige psychiatrische Störungen durch Veränderungen des emotionalen Gedächtnisses oder emotionalen Lernens charakterisiert (Wolf, 2008). Die Lern- und Gedächtnisveränderungen sind nicht nur sekundäre Symptome, sondern Schlüsselkomponenten dieser psychiatrischen PTBS-Patienten (Posttraumatische Störungen. So haben beispielsweise Belastungsstörung) lebhafte "Flashbacks", in denen sie unkontrollierbar und bruchstückhaft traumatische Gedächtnisinhalte wieder erleben (Nemeroff et al., 2006; Rauch et al., 2006). Patienten mit einer Major Depression haben dagegen eine Gedächtnisverzerrung mit bevorzugter Speicherung und Abruf negativer Gedächtnisinhalte (Leppänen, 2006). Schließlich zeigen Phobie-Patienten eine

ausufernde konditionierte Angstantwort, welche sie nicht kognitiv kontrollieren können (Centonze, Siracusano, Calabresi und Bernardi, 2005). Diese Beispiele deuten darauf hin, dass Störungen in der emotionalen Gedächtnisbildung das Fundament mancher psychiatrischen Krankheitsbilder ausmachen könnten.

Nach diesem Einblick in die Besonderheiten der emotionalen Gedächtnisbildung soll nun im Abschnitt 1.4 der Einfluss des Stresshormons Cortisol auf die Gedächtnisbildung sowohl neutraler als auch emotionaler Inhalte betrachtet werden.

1.4 Einfluss von Cortisol auf die Gedächtnisbildung

Wie bereits in Abschnitt 1.2 gezeigt, beschreibt die Gedächtniskonsolidierung den zeitabhängigen Prozess, in welchem fragile Kurzzeitgedächtnisspuren in das stabile Langzeitgedächtnis überführt werden. Dabei werden längst nicht alle Informationen gleichberechtigt in den Langzeitspeicher transferiert. Insbesondere emotional bewegende Erlebnisse werden – selbst noch nach Jahrzehnten - gut erinnert (de Quervain et al., 2009).

Es gibt umfangreiche Evidenz dafür, dass Glucocorticoide wie Cortisol (bzw. dessen Pendant des Corticosterons bei Nagetieren) die Konsolidierung deklarativer und vor allem emotionaler Gedächtnisinhalte entscheidend modulieren (Het et al., 2005). Sowohl unter chronischer Stressbelastung als auch unter chronischen Glucocorticoid-Erhöhungen wurden vorrangig beeinträchtigende Effekte auf das Gedächtnis berichtet (McEwen und Sapolsky, 1995; Lupien und McEwen, 1997; Belanoff et al., 2001; Gold et al., 2002; Wolf, 2003). Tier- wie auch Humanstudien, die sich mit den Auswirkungen von akuten Stress oder akuten Glucocorticoid-Gaben befassten, haben sowohl verbessernde als auch beeinträchtigende Effekte gefunden (Lupien und McEwen, 1997; de Kloet et al., 1999; Roozendaal, 2002; Wolf, 2003). Dabei führen allerdings verschiedene methodische Ansätze zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der einzelnen Studien und einer insgesamt inkonsistenten Datenlage.

Grundsätzlich lassen sich in diesen psychoendokrinologischen Studien zwei experimentelle Ansätze unterscheiden (Wagner und Born, 2003):

- "Real-life-stress": Durch eine experimentell herbeigeführte Stresssituation wird die gesamte HHN-Achse aktiviert (z.B. "Trier Social Stress Test" (TSST) bei Abercrombie et al., 2006 oder "Cold pressor Stress" (CPS), z.B. bei Cahill und Alkire, 2003; Cahill et al., 2003 und Smeets et al., 2008).
- Beim pharmakologisch orientierten Ansatz werden einzelne Hormonelemente der HHN-Achse selektiv durch Rezeptoragonisten aktiviert bzw. durch Antagonisten inhibiert (z.B. de Quervain et al., 2000).

Der Vorteil des **pharmakologisch orientierten Ansatzes** gegenüber der Aktivierung der gesamten Stressachse liegt darin, dass durch die selektive Manipulation einzelner Rezeptorsysteme die Ergebnisse jeweils den unterschiedlichen Subkomponenten des entsprechenden neuroendokrinologischen Systems differenziert zugeordnet werden können. Ein Nachteil ergibt sich jedoch daraus, dass durch die Gabe von beispielsweise Cortisol durch den negativen Feedback-Mechanismus die vorgeschalteten Releasinghormone (hier CRH und ACTH) gehemmt werden, was seinerseits Auswirkungen auf die zu messende Verhaltensänderung haben kann.

Ein weiterer wichtiger modulierender Faktor stellt der Zeitpunkt der Cortisolgabe im tageszeitlichen Verlauf dar. Aufgrund der circadianen Rhythmik der Aktivität der HHN-Achse und der damit einhergehenden tageszeitabhängig unterschiedlichen Sättigung der beiden Rezeptorsubtypen (Mineralo- (MR) und Glucocorticoidrezeptoren (GR), siehe 1.1.2), resultieren z.B. bei der Gabe von Cortisol am Morgen supraphysiologische Cortisolspiegel mit entsprechend negativen Wirkungen auf die Gedächtnisbildung bei gesättigten MR und GR (Cortisolgabe vor dem Lernen, Fehm-Wolfsdorf et al., 1993; Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1999a; Tops et al., 2003). Abends hingegen sind die MR nur etwa zur Hälfte gesättigt, womit durch eine zusätzliche Hydrocortison-Gabe eine Verbesserung der Gedächtnisleistung erzielt werden kann (de Kloet et al., 1998; Joels, 2001; Herbert et al., 2006). Studien, in denen die Cortisolgabe am Nachmittag erfolgte, fanden tatsächlich entweder keinen Effekt (spezifisch auf die Konsolidierung neutraler Wörter, de Quervain et al., 2000) oder einen leicht verbessernden Effekt durch Cortisol (Cortisolgabe bzw. "Real-life-stress" jeweils vor dem Lernen, Buchanan and Lovallo, 2001; Abercrombie et al., 2003; Hsu et al.,

2003; Rimmele et al., 2003; TSST nach dem Lernen bei Preuss und Wolf, 2009). Eine MR-Sättigung bei gleichzeitig moderater GR-Aktivierung könnte dabei der Schlüssel für eine verbesserte kognitive Leistung sein (de Kloet et al., 1998; Sapolsky, 2003). Das relative Verhältnis der Sättigung von GR zu MR spielt demnach eine entscheidende Rolle bei der Gedächtnisbildung (Lupien et al., 2005). Zumeist wurden dabei bisher genomische Effekte angenommen, die durch die beiden intrazellulären Glucocorticoidrezeptoren vermittelt werden, denen die beim Menschen beobachteten Verhaltensänderungen zugrunde liegen (Het und Wolf, 2005). Darüber hinaus können Glucocorticoide aber auch innerhalb von Minuten schnelle, nicht-genomische Effekte auslösen, welche im Hippocampus teilweise MR-abhängig sind (vergleiche Abschnitt 1.1.2; Karst et al., 2005; de Kloet et al., 2005, 2009).

Ein weiterer Faktor, welcher lange Zeit in den meisten Studien vernachlässigt wurde, ist die **Dreiteilung der Gedächtnisbildung**: De Quervain et al. (2000) differenzierten erstmals in einer Humanstudie innerhalb eines Experiments die Cortisoleffekte auf die drei Phasen der Gedächtnisbildung: der Enkodierung, der Konsolidierung und des Abrufs. Den Probanden wurde oral 25mg Cortison oder Placebo entweder eine Stunde vor dem Lernen, direkt nach dem Lernen oder eine Stunde vor dem Abruf, welcher 24 Stunden nach dem Lernen stattfand, gegeben. Als Ergebnis zeigte sich, dass allein der Abruf selektiv von der Cortisongabe verschlechtert wurde, während Enkodierung und Konsolidierung unbeeinflusst blieben. Verschiedene Folgestudien haben diesen negativen Effekt der Corticosteroide auf den Gedächtnisabruf bestätigt (siehe Het und Wolf, 2005; aber auch Beckner et al, 2006).

Im Gegensatz zu dem Ergebnis von de Quervain et al. (2000), das besagt, dass Cortisol während der Wachheit keinen Effekt auf die Konsolidierung von Wörtern zeigt, fanden Plihal und Born (1999), dass eine Infusion von Cortisol während des Schlafes die Konsolidierung von Wortpaaren verschlechtert. Dabei profitiert die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte insbesondere vom Tiefschlafreichtum der ersten Nachthälfte, die gleichzeitig durch eine niedrige Aktivität der HHN-Achse und damit einhergehend niedrigen Cortisolspiegeln gekennzeichnet ist (Plihal und Born 1997, 1999).

Eine Begründung für das Negativergebnis von de Quervain et al. (2000) könnte sein, dass in dem Experiment die einmalige orale Cortisongabe direkt nach

der Enkodierung nur in den ersten Stunden wirkte und spätere Konsolidierungsprozesse bis zum verzögerten Abruf unbeeinflusst ließ. Weiterhin unterscheidet sich Schlaf physiologisch grundlegend vom Wachzustand, so dass auch die Konsolidierungsmechanismen im Wach- und Schlafmodus nicht dieselben sein müssen, wie dies von Gais und Born (Gais und Born, 2004a,b) am Beispiel cholinerger Mechanismen gezeigt wurde. In Bezug auf die Glucocorticoide soll dieser Frage in der vorliegenden Studie nachgegangen werden, indem der Konsolidierungsprozess im Wachzustand unabhängig von Enkodierung und Abruf pharmakologisch beeinflusst wird (vergleiche de Quervain et al., 2000). Die Emotionalität der Gedächtnisinhalte ist ein wichtiger Aspekt, der bei der Studie von de Quervain et al. (2000) noch keine Beachtung fand (siehe 1.3). Dabei scheint der emotionale Gehalt des Lernmaterials den Einfluss von Glucocorticoiden auf die Gedächtnisbildung entscheidend zu modulieren. Nachdem zuvor weitestgehend neuropsychologische Standard-Gedächtnisaufgaben mit nur neutralem Lernmaterial verwendet wurden, rückt der Aspekt der Emotionalität in neueren Humanstudien zunehmend in den Fokus (Wagner und Born, 2003).

Erhöhte (endogene) Cortisolspiegel unmittelbar nach dem Lernen verbessern spezifisch die Gedächtniskonsolidierung emotional bewegender Erlebnisse wie beispielsweise für emotionale Bilder (CPS, Cahill et al., 2003) oder für emotionale Wörter (TSST, Smeets, 2008), wohingegen sie den Abruf und das Arbeitsgedächtnis in emotional aufregenden Testsituationen beeinträchtigen (de Quervain et al. 1998, 2000; Lupien et al., 1999a,b; Wolf et al., 2001; Roozendaal et al., 2003, 2004a, 2004b, 2004c). Kürzlich konnten Rimmele et al. (2010) erstmals zeigen, dass auch sehr niedrige Cortisolspiegel nach Suppression durch Metyrapone zu einer Verschlechterung während des Abrufs von drei Tage zuvor gelernten emotionalen wie neutralen Texten führen.

Unter moderat erhöhten Cortisolspiegeln in der Konsolidierungsphase kann man sich also gerade emotionale Gedächtnisinhalte besonders gut merken (Buchanan und Lovallo, 2001). Wird dagegen die Produktion von Glucocorticoiden z.B. durch den Glucocorticoid-Inhibitor Metyrapone gehemmt, sinkt auch die Gedächtniskonsolidierung und die Lernleistung (Roozendaal et al., 1996). Wachsende Evidenz deutet darauf hin, dass sich diese differenziellen Glucocorticoidwirkungen in einer emotionalen, "aufregungsinduzierten" Aktivierung noradrenerger Signaltransmission innerhalb der basolateralen Amygdala (BLA) und

in Interaktionen zwischen der BLA und anderen Hirnregionen wie dem Hippocampus und neocorticalen Strukturen begründen (Kensinger, 2004; LaBar und Cabeza, 2006). Diese vordergründig gegensätzlich erscheinenden Wirkungen verhelfen zu einer adaptiven Verarbeitung emotional relevanter Information, indem das Gehirn in eine Art "Konsolidierungsmodus" geschaltet wird (Roozendaal et al., 2002). Darüber hinaus spielen diese Befunde eine Schlüsselrolle im Verständnis der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) oder Phobien und geben möglicherweise Aufschluss über neue oder ergänzende Therapieansätze (de Quervain et al., 2009).

Aufgrund der Menge an modulierenden Faktoren wie der Berücksichtigung des Timings der Cortisolspiegelerhöhung vor oder nach dem Lernen bzw. vor dem (verzögerten) Abruf und des Timings in Bezug auf die Tageszeit (morgens gegenüber abends, im Verlauf der circadianen Rhythmik), die Dosis der Glucocorticoid-Gabe (ohne supraphysiologische Werte zu erreichen) und den unterschiedlichen methodischen Ansätzen wie z.B. dem pharmakologischen gegenüber dem "Real-life-stress"-Ansatz (Aktivierung der gesamten Stressachse inklusive des Sympathischen Nervensystems), besteht eine insgesamt inkonsistente Datenlage. Bisher ist noch keine pharmakologische Studie mit spezifischem Einfluss einer Hydrocortisongabe auf die Konsolidierung emotionaler gegenüber neutraler Gedächtnisinhalte durchgeführt worden.

1.5 Fragestellung

Viele Studien haben den Einfluss von Cortisol global auf die deklarative Gedächtnisbildung untersucht, wobei zumeist keine genaue Zuordnung der Cortisol-Effekte zu den einzelnen Stadien der Enkodierung, Konsolidierung und des Abrufs möglich war. Neuere Humanstudien haben diese differentielle Beeinflussung durch Cortisol insbesondere der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zwar berücksichtigt, allerdings vorrangig neutrale Inhalte betrachtet und keine Unterscheidung zwischen neutralen und emotionalen Gedächtnisinhalten eingeschlossen. Insgesamt zeigt sich eine sehr inkonsistente Datenlage der Cortisoleffekte auf die Gedächtnisleistung. Der Grund hierfür könnte in den Unterschieden der methodischen Ansätze zu finden sein. In der vorliegenden Studie wird zum einen die circadiane Rhythmik des Cortisols berücksichtigt, indem der Versuchsablauf am späten Nachmittag bis Abend stattfindet, supraphysiologische Cortisolspiegel durch die zusätzliche Hydrocortisongabe zu vermeiden. Des Weiteren wird bewusst die placebokontrollierte intravenöse Hydrocortisongabe einem "Real-life-stress" vorgezogen, um die Effekte dem Cortisol zuordnen zu können und nicht die Stressachse als Ganzes zu aktivieren. Bisher liegt im Humanbereich keine pharmakologische Studie vor, die die Effekte von Cortisol nach der Enkodierung auf die emotionale Gedächtnisleistung testet. Daher untersuchen wir in der vorliegenden, randomisierten, placebokontrollierten Studie den spezifischen Einfluss von Hydrocortison auf die Konsolidierung emotionaler und neutraler Gedächtnisinhalte.

Es ergeben sich folgende Annahmen:

- 1. Die Hypothese lautet, dass eine intravenöse Hydrocortisongabe unmittelbar nach dem Lernen einen Einfluss auf die Konsolidierung emotionaler und neutraler Gedächtnisinhalte im freien Abruf bzw. im Wiedererkennungstest hat.
- 2. Die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter wird beim Abruf des gelernten Materials durch die Hydrocortisongabe während der Konsolidierungsphase beeinflusst.
- **3.** Die Enkodierung wird während des erhöhten Cortisolspiegels verbessert (Kontrollaufgabe zur Enkodierung: Nummernaufgabe).
- **4.** Der Abruf von zuvor gelernten Inhalten wird während des erhöhten Cortisolspiegels verschlechtert (Kontrollaufgabe zum Abruf: Formen).

2. Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt nahmen an der vorliegenden Studie 16 männliche Probanden teil, welche per Stichprobe an der Universität zu Lübeck rekrutiert wurden. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren. Die tatsächliche Spannweite des Alters der Probanden lag zwischen 18 und 29 Jahren. Im Mittel waren die Probanden 22,94 Jahre alt (± 0,82 SEM). Weitere Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren ein regelmäßiger Schlafrhythmus von etwa acht Stunden pro Nacht und keine Schichtarbeit in den letzten sechs Wochen. Daneben sollten die Probanden deutsch als Muttersprache sprechen und die allgemeine Hochschulreife besitzen, um ein einheitliches Bildungsniveau zu garantieren. Außerdem sollten die Probanden Nichtraucher sein. Ausschlusskriterien waren Medikamenteneinnahmen und schwere akute oder chronische Erkrankungen, insbesondere im neurologischen und psychiatrischen Bereich. Des Weiteren wurde den Probanden nahe gelegt, am Versuchstag vor 08:00 Uhr aufzustehen und keinen Mittagsschlaf zu halten. Sie sollten normale Mahlzeiten zu sich nehmen und keine außergewöhnlichen körperlichen und geistigen Anstrengungen bestreiten wie etwa eine Prüfung oder einen Marathonlauf. Alkohol und Coffein waren am Versuchstag nicht erlaubt.

Für ihre Teilnahme an den Versuchen erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung und gaben nach vorheriger Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck am 21.12.2006 mit dem Aktenzeichen 06-193 genehmigt.

2.2. Studiendesign und Studienablauf

Die vorliegende Studie erfolgte randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert im within-subject crossover Design. Für jeden Probanden fanden zwei Versuchstage für beide Bedingungen (Cortisol und Placebo) im Abstand von mindestens 14 Tagen statt.

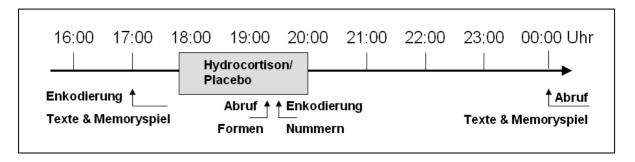


Abb. 3: Übersicht des Studienablaufs (vergleiche Ablaufplan im Anhang, Seite 73)

An beiden Versuchstagen trafen die Probanden um 15:00 Uhr ein, es wurde der Versuchsablauf erläutert und die Probanden wurden gebeten den ersten Befindlichkeitsfragebogen und die Stanford Schläfrigkeitsskala auszufüllen (siehe Anhang, Seite 74). Anschließend wurden zur Blutentnahme und intravenösen Placebo- bzw. Hydrocortisongabe je eine Venenverweilkanüle in den linken und rechten Unterarm gelegt. Zwischen 15:30 Uhr und 16:00 Uhr erhielten die Probanden ein Standardessen und konnten sich an die Laborumgebung gewöhnen. Um 16:30 Uhr erfolgte die erste Blutentnahme. Zwischen 17:00 Uhr und 17:45 Uhr absolvierten die Probanden das Lernen für die Gedächtnisaufgaben (Abb. 3). Die Probanden erhielten den ersten Text für exakt fünf Minuten auf einem Blatt Papier mit der Instruktion, sich den Inhalt dieses Textes (randomisiert neutral oder emotional) genau für eine unmittelbare und spätere Abfrage bestmöglich zu merken. Direkt nach dem Lernen wurde der Inhalt dieses Textes schriftlich abgefragt, indem die Probanden den Inhalt originalgetreu aufschreiben sollten. Im Anschluss spielten die Probanden ein Memoryspiel und lernten den Text 2 (emotional oder neutral), den sie ebenfalls direkt nach dem 5-minütigen Lernen möglichst genau schriftlich wiedergeben sollten. Am Ende der Lernphase haben alle Probanden sowohl einen emotionalen als auch einen neutralen Text gelesen. 15 Minuten nach Ende des Lernens startete die Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (Placebo) oder 13 mg Hydrocortison (jeweils 100 ml infundiert über 30 Minuten bei 99,9 ml/h und 90 Minuten bei 35 ml/h).

In der Zeit zwischen Lernen und Abfrage (gegen 00:00 Uhr) blieben die Probanden im Labor und wurden mit standardisierten Aktivitäten beschäftigt. Ein einfaches Computerspiel (Snood) sowie Gesellschaftsspiele mit dem Versuchsleiter direkt nach dem Lernen sollten verhindern, dass die Probanden das Gelernte aktiv wiederholen. Den Probanden stand kohlensäurearmes Mineralwasser als Getränk zur Verfügung, sowie nach der 9. und 11. Blutentnahme (um 21:00 und 22:00 Uhr) jeweils 5 geröstete Brotringe zum Essen.

Blutproben wurden direkt vor und unmittelbar nach dem Lernen, danach über sechs Stunden jeweils halbstündlich und zuletzt direkt vor und nach der Abfrage abgenommen, um die Konzentrationen von Cortisol, ACTH (Corticotropin) und Noradrenalin zu bestimmen. Des Weiteren wurden zu insgesamt neun Zeitpunkten während des Versuchsablaufs die Befindlichkeit und Schläfrigkeit der Probanden mittels Befindlichkeitsfragebogen und Stanford Schläfrigkeitsskala erfasst.

2.3 Gedächtnistests

Es wurden an jedem Versuchstag entsprechend randomisierte Versionen verschiedener Gedächtnistests mit den Probanden durchgeführt. Als Hauptaufgaben zur Gedächtniskonsolidierung dienten Textmaterialien und das Memoryspiel, als Kontrolltests wurden für die Enkodierung Nummern und für den Abruf abstrakte Formen gelernt.

2.3.1 Texte – Hauptaufgaben zur Konsolidierung

Zur differenzierten Untersuchung des emotionalen und des neutralen Gedächtnisses wurden standardisierte deutsche Texte verwendet (siehe Anhang, Seite 75; Schürer-Necker 1994; Wagner et al., 2005). Das Material umfasst jeweils zwei Texte aus den Kategorien emotional und neutral, was für jeden Probanden an beiden Versuchstagen eine Kombination aus je einem emotionalen und einem neutralen Text ermöglichte.

Einer der emotionalen Texte beinhaltete die detailgetreue Schilderung der Vorgehensweise eines Mannes beim brutalen Töten mehrerer Kinder. Im zweiten emotionalen Text berichtete ein querschnittsgelähmter Mann über seine Probleme mit unfreiwilligem Stuhl- und Urinabgang und mit dem Sexualleben. Der neutrale Text "Bronzeguss" beschrieb die Fertigstellung einer Bronzeskulptur, der Text "Mode" gab die Präsentation von Kleidungsstücken auf einer Modenschau wieder.

Die Länge der vier Texte war mit 202 bis 255 Wörtern in etwa vergleichbar (vergleiche Wagner et al., 2005). Anhand der Anzahl der Nomen, Adjektiven und Verben ergaben sich für die neutralen Texte "Bronzeguss" 78 und "Mode" 112, also im Durchschnitt 95,0 Inhaltswörter. Der emotionale Text "Kindermord" enthielt 94 und der Text "Querschnittslähmung" 95 Inhaltswörter, was im Mittel 94,5 der Inhaltswörter entspricht. Die Reihenfolge der Texte erfolgte balanciert innerhalb

einer Sitzung sowie an den zwei Versuchstagen für alle Probanden. Die Probanden wurden instruiert, den Text genau zu lesen und sich den Inhalt für eine unmittelbare und spätere Wiedergabe von Details und Wörtern möglichst gut einzuprägen. Die vorgegebene Zeit von fünf Minuten wurde vom Versuchsleiter gestoppt.

Nach dem Lesen bewerteten die Probanden zunächst die Texte in folgenden Kategorien auf einer 7-Punkte-Skala (-3 bis +3): verständlich bis unverständlich; interessant bis uninteressant; schwierig bis leicht; neutral bis emotional; bekannt bis unbekannt; harmlos bis erschreckend; wichtig bis unwichtig; anschaulich bis abstrakt; amüsant bis ernst; langweilig bis erregend; vertraut bis unvertraut; positiv bis negativ (siehe Textbewertungsbogen, Anhang Seite 78).

Im Anschluss wurde der unmittelbare freie Abruf durchgeführt, um das aktuelle Enkodierungslevel zu bestimmen. Ohne zeitliche Begrenzung sollten die Probanden den Originaltext so exakt wie möglich schriftlich wiedergeben. Die zweite Abfrage um 00:00 Uhr erfolgte ohne Begrenzung der Zeit oder Vorgabe der Wiedergabereihenfolge der beiden Texte. Die einzige Einschränkung bestand darin, dass für jeden Text ein separates Blatt Papier beschrieben werden sollte. Grundlage für die Bewertung der Gedächtnisleistung war die Anzahl korrekt wiedergegebener Wörter (Nomen, Adjektive und Verben). Die Validität dieses Verfahrens wurde in vorangegangenen Experimenten gezeigt (Schürer-Necker, 1994). Neben exakt richtig wiedergegebenen Wörtern wurden auch Synonyme sowie Worttypwechsel (z.B. von Nomen zu Verben) berücksichtigt, sofern beide Wörter zum selben Wortstamm gehörten. Die Gedächtnisleistung wurde durch den prozentualen Anteil an richtig wiedergegebenen Wörtern festgelegt. Um den Beitrag der Gedächtniskonsolidierung zu erfassen, wurde die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter der Direktabfrage als Referenz gleich 100% gesetzt und mit der zweiten Abfrage um 00:00 Uhr verglichen.

Nach dem Ende der freien Abruftestung hatten die Probanden noch die Aufgaben zu lösen, aus jeweils zwei zur Auswahl stehenden Wörtern das im Text vorgekommene Wort zu unterstreichen (**Recognition**) und anschließend die insgesamt 12 Wörter in die richtige Reihenfolge zu bringen, wie sie im Text vorgekommen waren (**Deviationsscore**, entspricht der Summe der Abweichungen von der jeweils richtigen Position der Textinhaltswörter).

2.3.2 Memoryspiel – Hauptaufgabe zur Konsolidierung

Die 2-D Objekt-Lokalisations-Gedächtnisaufgabe begründet sich in dem bekannten Gesellschaftsspiel "Memory" und besteht aus 15 Kartenpaaren, auf denen farbige Bilder verschiedener Tiere und Alltagsgegenstände dargestellt sind (siehe auch Rasch et al., 2007). Auf dem Bildschirm des Computers wurden die 30 Karten-Rückseiten als 5x6 graue Quadrate dargestellt. Für je eine Sekunde wurde ein Motiv gezeigt und anschließend drei Sekunden das zusammengehörende Paar. Nach einem zweiten Lerndurchgang mit anderer Reihenfolge beim Aufdecken, aber bei gleicher Lage der Motive, musste der Proband in der Direktabfrage mit der Computermaus die zum dargebotenen Motiv passende Karte anklicken. Es wurde gezeigt, ob die Auswahl richtig oder falsch war. Bei falscher Lösung wurde die Lage Kartenpaares nochmals vorgeführt. Der Proband musste so viele Abfragedurchgänge absolvieren, bis er mindestens 60 Prozent erreicht hatte. In der späten Abfrage nach Mitternacht gab es nur einen einzigen Durchlauf, wobei der Endwert des Lerndurchgangs der Referenzwert für die Spätabfrage war (theoretisch konnten also mehr als 100% erreicht werden). Für beide Termine der Probanden gab es unterschiedliche Versionen des Spiels, wobei die Zuordnung balanciert wurde.

2.3.3 Numbertask – Kontrollaufgabe zur Enkodierung

Die Nummernaufgabe (Rasch et al., 2006) ermöglichte die Testung der Enkodierung eines neutralen deklarativen Gedächtnisinhalts durch freien Abruf und Wiedererkennen von Zahlen während der Hydrocortison- bzw. Placebo-Gabe ohne inhaltliche Interferenz mit den Hauptaufgaben zur Gedächtniskonsolidierung mit Hilfe der Texte und des Memoryspiels. Vorherige Studien wiesen einen positiven Effekt von Cortisol auf Enkodierungsprozesse nach (Buchanan et al., 2001; Lupien et al., 2002; Abercrombie et al., 2003). Den Probanden wurde um 19:30 Uhr eine randomisierte Folge von 16 zweistelligen Zahlen im Zahlenraum von 12 bis 99 für jeweils zwei Sekunden pro Zahl und einem Intervall von 0,5 Sekunden zwischen den Zahlen am Bildschirm präsentiert mit der Instruktion, die Nummern zu lernen. Die Zahlenfolge wurde nach dem ersten Durchgang dreimal wiederholt. Im Anschluss an eine Pause von einer Minute schrieben die Probanden die Zahlen ohne zeitliche Begrenzung auf (freier Abruf). Sobald die Versuchsteilnehmer das Blatt mit ihren Lösungsvorschlägen zurückgegeben hatten, startete der zweite Teil,

in dem den Probanden gemischt zu den gelernten 16 Zahlen eine weitere Reihe von 16 neuen Zahlen am Bildschirm gezeigt wurde, von denen sie entscheiden mussten, ob sie alt (gelernt) oder neu (nicht gelernt) waren (**Recognition**). Zwei verschiedene Zahlenfolgen wurden balanciert über beide Versuchsbedingungen und die Probanden eingesetzt.

2.3.4 Formenaufgabe – Kontrollaufgabe zum Abruf

Am Vormittag des Versuchstages prägten sich die Probanden ab 10:30 Uhr 16 Sets von je zehn abstrakten Formen, die für 2,5 Sekunden pro Form mit einem Intervall Sekunden zwischen den Sets auf schwarzem Computerbildschirm präsentiert wurden (siehe auch Diekelmann et al., 2010). Die zehn Formen eines jeden Sets hatten eine spezifische Farbfüllung und Linienorientierung und leiteten sich von einem Prototyp ab, welcher während des Lerndurchganges nicht präsentiert wurde. Die Formen eines Sets wurden nacheinander gezeigt, wobei die Sets abwechselnd auf der linken oder auf der rechten Hälfte des Bildschirms standen. Die Probanden wurden angewiesen, sich die Form und die Seite (links oder rechts) zu merken. Die Abruftestung fand während der Cortisol- bzw. Placeboinfusion um 19:30 Uhr statt. Hierbei wurden neben 32 gelernten Formen (zwei aus jedem gelernten Set) 32 neue Formen (aus nicht gelernten Sets), sowie 16 Prototypen (je ein Prototyp aus den 16 gelernten Sets) in zufälliger Reihenfolge in der Mitte des Bildschirmes gezeigt, wobei die Probanden entscheiden sollten, ob die Form "alt links", "alt rechts" (bereits gelernt) oder neu (noch nicht gelernt) war (Recognition). Es gab keine zeitliche Begrenzung. Die Aufgabe umfasste zwei parallele Versionen, die balanciert über die Probanden und Versuchsbedingungen verwendet wurden.

2.4 Beschreibung der Prüfsubstanz

- Placebo: 100 ml 0,9% Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion

- **Hydrocortison:** 13 mg Hydrocortison (Hydrocortison100, Rotexmedica, Trittau),

gelöst in 100 ml 0,9% Natriumchlorid-Lösung

Hydrocortison (11beta,17,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion) entspricht Cortisol. Die Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck lieferte die Infusionen in 100ml-Infusionsbeuteln bis maximal zwei Tage vor dem

Versuchstag und die Aufbewahrung erfolgte bis zum Aufziehen auf zwei 50ml-Braun[®]- Perfusorspritzen zu Beginn des Versuchstages im Kühlschrank bei 8°C. Die Infusionsrate wurde mittels eines Braun[®] Perfusors wie folgt eingestellt:

- 1. Perfusorspritze: 50 ml in 99.9 ml/h (entspricht 13 mg/h über ca. 30 Minuten) und
- 2. Perfusorspritze: 50 ml in 35 ml/h (entspricht 4,3 mg/h über ca. 90 Minuten).

Die Cortisoldosis wurde auf Basis von Vorversuchen gewählt (Plihal und Born, 1999).

2.5 Hormon-Bestimmungen

Für die zu untersuchenden Analyte wurden die Blutproben folgendermaßen abgenommen:

- Cortisol: Eine 2,6 ml Serum-Monovette der Firma Sarstedt[®].

- **ACTH:** Eine 2,7 ml EDTA-Monovette der Firma Sarstedt[®],

welche direkt nach der Abnahme auf Eis gekühlt wurde.

- Katecholamine: Ein ClinRep®-Röhrchen, welches direkt nach der Abnahme

im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt wurde.

Maximal 30 Minuten nach der Abnahme wurden die Proben bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten bei 4° C zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum bzw. Plasma in je zwei 1,5 ml Eppendorf[®] Gefäße pipettierte und bis zur laborchemischen Analyse zunächst bei – 18° C (und daraufhin bei – 80° C) aufbewahrt.

Zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen wurden folgende Assays verwendet:

- a) Für die Bestimmung des Serum-Cortisols der Chemielumineszenz Immunoassay (Immunolite system, DPC Biermann, Bad Nauheim) mit einer Sensitivität von 0,2 µg/dL, einem Inter- und Intraassay-Variationskoeffizienten von < 10% und
- b) für das Plasma-ACTH der Lumitest (Brahms Diagnostica, Hennigsdorf) mit einer Sensitivität von 10 pg/mL und einem Inter- und Intraassay-Variationskoeffizienten von 2,8% bzw. 1,6% sowie
- c) für die Katecholamine mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einer Sensitivität von 9 pg/mL und einem Interassay-Variationskoeffizienten von 6,4 %.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Hierbei wurden für die Auswertung der Gedächtnisleistung der Texte die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Hydrocortison vs. Placebo) und Emotionalität (neutral vs. emotional) einbezogen und für die Hormon-Verlaufsbestimmung die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Hydrocortison vs. Placebo) und Zeit (16 Zeitpunkte, bzw. vor und nach dem Lernen, halbstündlich während der Substanzgabe sowie vor und nach dem Abruf). Für signifikante Effekte in der Varianzanalyse wurden post-hoc T-Tests bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Entsprechende Varianzanalysen wurden bei der Auswertung der Kontrollvariablen Befindlichkeit, Schläfrigkeit und Textbewertungen verwendet.

Für die Analyse der Gedächtnisleistung der abstrakten Formen wurde der Sensitivitätsindex d' (signal detection measure) als bias-korregiertes Maß der Recognition-Leistung gewählt, um interindividuelle Unterschiede betreffs der Neigung ein Merkmal zu akzeptieren, mit zu berücksichtigen (Snodgrass und Corwin, 1988). Die Kalkulation von d' beruht auf den Werten: **Hit rate** für richtige "alt"-Antworten bei gelernten Formen und **False alarm rate** für falsche "alt"-Antworten bei neuen (noch nicht gelernten) Formen. Für die Berechnung von d' ergibt sich: **d' = [z(hit rate) – z(false alarm rate)]**. Zusätzlich wurde der Bias-Index C [-0,5 * (z(hit rate) + z(false alarm rate))] berechnet, um auszuschließen, dass die Cortisolgabe per se den Antwortbias beeinflusste.

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardfehler (Mean \pm Standard Error of Mean, SEM) dargestellt. Die Korrektur der Freiheitsgrade erfolgte nach Greenhouse-Geisser und als Signifikanz-Niveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Blutparameter

3.1.1 Cortisol

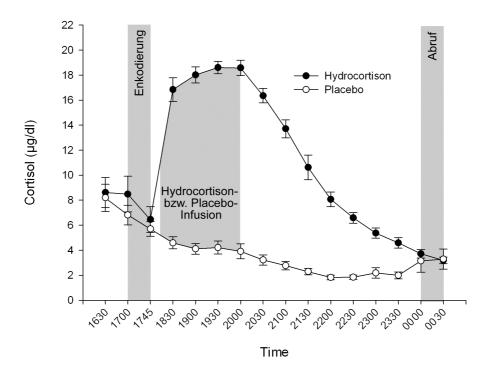


Abbildung 4: Aufgetragen ist das Serum-Cortisol (Mittelwerte ± SEM [μg/dl]) gegen die Uhrzeit [h] unter der Hydrocortison- und Placebobedingung und stellt die Intervention der Hydrocortisongabe während der Gedächtnisbildungsphasen der Enkodierung, der Konsolidierung und des Abrufs dar.

In beiden Versuchsbedingungen weisen die 16 Probanden während des Enkodierens der Texte und des Memoryspiels von 17:00 bis 17:45 Uhr vor der Substanzgabe erwartungsgemäß vergleichbare mittlere Cortisolkonzentrationen im Serum auf (17:00 Uhr: Cortisol 8,08 \pm 1,45 μ g/dl, Placebo 6,98 \pm 0,82 μ g/dl, p = 0,156; sowie 17:45 Uhr: Cortisol 6,59 \pm 1,10 μ g/dl, Placebo 5,89 \pm 0,59 μ g/dl, p = 0,378; vergleiche Tabelle 1 für einen Überblick der Blutwerte für Cortisol, ACTH und Noradrenalin während der Enkodierung und des Abrufs).

Der Serumcortisolspiegel sinkt unter der Placebobedingung entsprechend der circadianen Rhythmik im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraums zwischen 16:30 Uhr und ca. 23:30 Uhr kontinuierlich (im Mittel von 8,37 \pm 4,28 μ g/dl) auf einen Minimalwert um 22:30 Uhr (1,93 \pm 0,72 μ g/dl). Unter der Interventionsbedingung (Hydrocortisoninfusion 13 mg in 100ml 0,9% Natriumchloridlösung von 18:00 bis 20:00 Uhr) entsteht erwartungsgemäß ein

steiler Anstieg des Cortisolspiegels (von 6,59 \pm 1,10 μ g/dl) zwischen dem Lernen um 17:45 Uhr und um 18:30 Uhr (auf im Mittel 17,95 \pm 2,52 μ g/dl). Bis 20:00 Uhr stellt sich ein Plateauspiegel (von 18,81 \pm 2,56 μ g/dl) ein, gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme der Cortisolkonzentration im Serum bis 00:30 Uhr.

Zum Zeitpunkt des Abrufs finden sich um 00:00 Uhr unter beiden Bedingungen wieder vergleichbare mittlere Cortisolkonzentrationen im Serum (Cortisol 3,69 \pm 0,36 μ g/dl, Placebo 3,29 \pm 0,96 μ g/dl, p = 0,847; sowie um 00:30 Uhr Cortisol 3,19 \pm 0,28 μ g/dl, Placebo 3,46 \pm 0,85 μ g/dl, p = 0,783).

Es besteht demnach ein hoch signifikanter Unterschied im Cortisolspiegel zwischen 18:30 bis 23:30 Uhr in der Intervention gegenüber der Kontrolle (p < 0,001), nicht jedoch während der Enkodierung und des Abrufs. Die Daten des Serum-Cortisols über die gesamte Zeit können der Graphik (Abbildung 4) entnommen werden.

3.1.2 ACTH



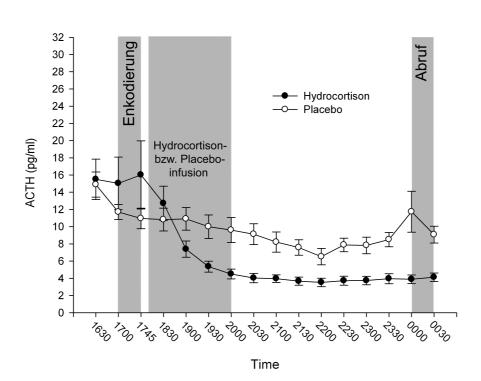


Abbildung 5: Aufgetragen ist das Plasma-ACTH (Mittelwerte \pm SEM [pg/ml]) gegen die Uhrzeit [h] unter Hydrocortison- und Placebobedingung. Es ergibt sich eine Suppression des ACTH unter der Hydrocortisongabe während der Gedächtnisbildungsphasen der Konsolidierung und des Abrufs. HE Cond: p < 0,001; HE Zeit: p < 0,001; IA Zeit x Cond: p < 0,01.

- ACTH:

Während sich die ACTH-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt des Enkodierens unter beiden Bedingungen nicht signifikant unterscheiden, wird durch die Hydrocortisongabe die ACTH-Ausschüttung supprimiert, was sich in signifikant niedrigeren ACTH-Plasmakonzentrationen in der Hydrocortisonbedingung nach Beginn der Substanzgabe ab 18:30 Uhr bis zum Ende der Untersuchung widerspiegelt (Abbildung 5). Zum Zeitpunkt des Abrufs steigt die ACTH-Konzentration in der Placebobedingung sogar noch etwas an, während unter der Cortisolbedingung auch nach Absinken des Cortisolspiegels auf das Basislevel um 00:00 Uhr (vergleiche Abbildung 4) der ACTH-Spiegel weiter auf niedrigsten Werten supprimiert bleibt (zum Zeitpunkt des Abrufs unter Cortisol 3,89 \pm 0,51 pg/ml und unter Placebo 11,74 \pm 2,38 pg/ml (p < 0,01) bzw. um 00:30h unter Cortisol 4,12 \pm 0,49 pg/ml und unter Placebo 9,08 \pm 0,98 pg/ml (p < 0,001)).

Tabelle 1: Zusammenfassung der Blutwerte

	Cortisol		Placebo		
	Mean	SEM	Mean	SEM	р
Cortisol [µg/dl]					
Enkodierung Abruf	8,08 3,69	± 1,45 ± 0,36	6,98 3,29	± 0,82 ± 0,96	n.s. n.s.
ACTH [pg/ml]					
Enkodierung Abruf	15,03 3,89	± 3,06 ± 0,51	11,71 11,74	± 0.88 ± 2,38	n.s. < 0,01
Noradrenalin [pg/ml]					
Enkodierung Abruf nach Abruf	341,80 269,50 324,42	± 44,29 ± 28,70 ± 29,01	343,53 369,00 361,36	± 32,79 ± 40,30 ± 36,90	n.s. < 0,05 n.s.

Die **Tabelle 1** zeigt die Hormon-Konzentrationen im Serum für Cortisol und im Plasma für ACTH und Noradrenalin unter der Hydrocortisongabe (Mittelwerte ± SEM) während ausgewählter Zeitpunkte der Gedächtnisbildungsphasen der Enkodierung und des Abrufs.

3.1.3 Katecholamine

- Noradrenalin

Zum Zeitpunkt der Enkodierung und während der Konsolidierungsphase sind die Noradrenalinkonzentrationen in beiden Versuchbedingungen vergleichbar. Kurz vor dem Abruf ist unter der Placebobedingung (369,0 \pm 40,3 pg/ml) die Noradrenalinkonzentration höher als in der Cortisolbedingung (269,5 \pm 28,7 pg/ml; p < 0,05), nicht jedoch unmittelbar nach dem Abruf gegen 00:30 Uhr (p = 0,29, siehe Abbildung 6).

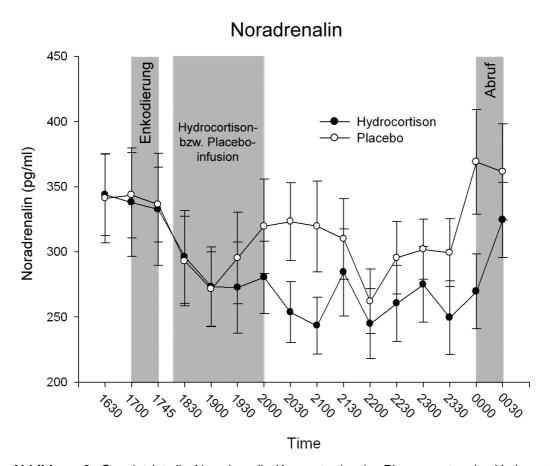


Abbildung 6: Gezeigt ist die Noradrenalin-Konzentration im Plasma unter der Hydrocortisongabe (Mittelwerte Noradrenalin ± SEM [pg/ml]) während der Gedächtnisbildungsphasen der Enkodierung, der Konsolidierung und des Abrufs.

3.2 Gedächtnistests

3.2.1 **Texte**

Die Ergebnisse der Gedächtniskonsolidierung für die Inhaltswörter der Texte sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Unter beiden Bedingungen war die Enkodierung der Texte beim unmittelbaren Abruf nach dem Lernen vergleichbar (p > 0,20). Die emotionalen Texte wurden insgesamt deutlich besser erinnert als die neutralen (p < 0,001). Die Textbewertungen bestätigten, dass die Probanden die emotionalen Texte im Vergleich zu den neutralen Texten als verständlicher, interessanter, emotionaler, erschreckender, wichtiger, ernster, erregender und negativer empfanden (für alle p < 0,01).

Tabelle 2. Gedächtnis für emotionale and neutrale Texte (Mittelwerte ± SEM)

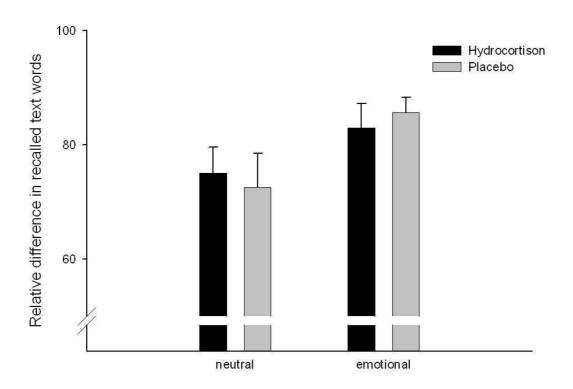
	Placebo	Cortisol	р
Freier Abruf			
Enkodierung			
Emotional	$47,38 \pm 3,30$	$50,06 \pm 3,16$	n.s.
Neutral	$30,25 \pm 3,20$	$33,06 \pm 2,58$	n.s.
Abruf			
Emotional	$40,13 \pm 3,25$	$38,75 \pm 3,07$	n.s.
Neutral	$22,06 \pm 3,31$	$24,31 \pm 2,67$	n.s.
Retention			
Emotional (% vom Lernen)	$83,77 \pm 2,73$	$77,30 \pm 4,04$	n.s.
Neutral (% vom Lernen)	$69,79 \pm 5,67$	$72,67 \pm 4,27$	n.s.
Recognition			
Emotional	$8,80 \pm 0,46$	$9,13 \pm 0,40$	n.s.
Neutral	$7,80 \pm 0,59$	$8,80 \pm 0,40$	n.s.
Gedächtnis für die zeitliche Abfolge			
Emotional	$26,29 \pm 3,14$	$21,14 \pm 2,57$	n.s.
Neutral	$35,86 \pm 3,00$	$27,21 \pm 2,41$	0,009

In **Tabelle 2** ist die Anzahl wiedergegebener Inhaltswörter in zwei freien Abruftests gezeigt: Erstens unmittelbar nach dem Lernen (Enkodierung) und zweitens nach einem Intervall von sechs Stunden (Abruf). Die Gedächtnisleistung (Retention) ergibt sich aus dem relativen Verhältnis der Anzahl der wiedergegebenen Inhaltswörter beim Abruf zu der Anzahl der wiedergegebenen Inhaltswörter beim Lernen in %. Zusätzlich wurde das Gedächtnis für Textinhaltswörter in einem Wiedererkennungstest erhoben (Recognition). Das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter innerhalb des Textes wurde durch einen Abweichungsscore ermittelt (Deviationsscore).

Die Probanden erinnerten sich auch nach dem sechsstündigen Intervall beim freien Abruf um 00:00 Uhr besser an die emotionalen Texte als an die neutralen. Dies gilt sowohl für die absolute Anzahl wiedergegebener Inhaltswörter (p < 0,001), als auch für die Behaltensleistung (p < 0,03 für die Retention, d.h. das relative Verhältnis der wiedergegebenen Inhaltswörter, wobei die Anzahl der beim Lernen erreichten Inhaltswörter gleich 100 % gesetzt wurde, siehe Tabelle 2).

Die Cortisolgabe hatte dabei keinen Einfluss auf die Konsolidierung im Sinne des Behaltens (Retention) der neutralen und emotionalen Inhaltswörter (p = 0,64 für den 'Cortisol/Placebo'-Haupteffekt und p = 0,15 für die 'Cortisol/Placebo x neutral/emotional'-Interaktion, siehe Abbildung 7). Die Wiedergabe der neutralen Inhaltswörter war im Mittel sogar etwas besser in der Cortisol- als in der Placebobedingung.

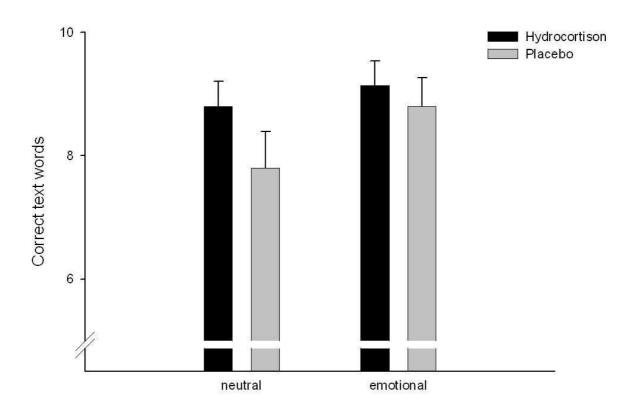
Konsolidierung von Texten – Freier Abruf



Die **Abbildung 7** zeigt die relative Differenz der wiedergegebenen Textwörter im freien Abruf um 00:00 Uhr im Vergleich zum freien Abruf direkt nach dem Lernen (=100%) der neutralen und emotionalen Textinhaltswörter unter Hydrocortison und Placebo (Mittelwerte \pm SEM). HE Emotionalität: p = 0,06; HE Cond: n.s.; IA Emotionalität x Cond: n.s.

Konsolidierung von Texten – Recognition

Die Cortisolgabe hatte beim Wiedererkennen aus einer Liste mit je einem alternativen, nicht im Text vorgekommenen Wort nach Ende des freien Abrufs der Inhaltswörter keinen Effekt auf die Anzahl der richtig erkannten Inhaltswörter aus den neutralen und emotionalen Texten (p = 0.25 und 0.38 für den 'Cortisol/Placebo' Haupteffekt und die 'Cortisol/Placebo x neutral/emotional' Interaktion, siehe Abbildung 8).



Die **Abbildung 8** zeigt die Anzahl der richtig gewählten Inhaltswörter im Wiedererkennungstest um 00:00 Uhr der neutralen und emotionalen Textinhaltswörter unter Hydrocortison und Placebo (Mittelwerte ± SEM).

Konsolidierung von Texten – Zeitliche Abfolge der Inhaltswörter

Das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge innerhalb der Texte wurde anhand der Abweichung der erinnerten Position eines Inhaltswortes von seiner tatsächlichen Position im Text erhoben. Es ergaben sich signifikant weniger zeitliche Einordnungsfehler unter Cortisol gegenüber Placebo bei den neutralen Wörtern (siehe Abbildung 9).

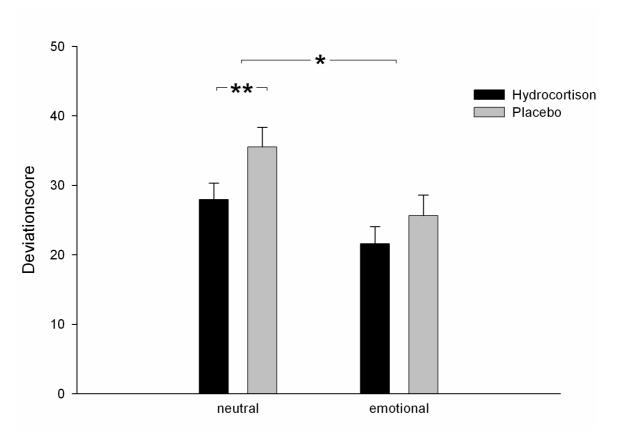


Abbildung 9: Konsolidierung der zeitlichen Abfolge der Inhaltswörter unter Hydrocortison- und Placebobedingung. Der gezeigte Deviationsscore versteht sich als Summe der Abweichungen aller 12 Inhaltswörter für die einzelnen neutralen wie emotionalen Texte. Je besser das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge, desto niedriger ist der Deviationsscore (*p < 0,05; **p < 0,01). HE Cond: p < 0,01; HE Emotionalität: p < 0,05; IA Emotionalität x Cond: n.s.

Die Probanden erinnerten die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter der emotionalen Texte besser als die der neutralen Texte (p = 0,01). Trotz vergleichbarer Gedächtnisleistungen im Hinblick auf die relative Anzahl der wiedergegebenen Inhaltswörter unter beiden Bedingungen erinnerten die Probanden die zeitliche Abfolge der neutralen Inhaltswörter unter Cortisol deutlich besser als unter Placebo (p = 0,009 für den Haupteffekt 'Cortisol/Placebo', siehe Abbildung 9). Post-hoc T-**Tests** zeigen einen signifikanten Effekt von Cortisol auf die Gedächtniskonsolidierung der zeitlichen Abfolge der Inhaltswörter innerhalb der neutralen Texte (Placebo 35,85 ± 3,00, Cortisol 27,21 ± 2,41, p < 0,01), nicht jedoch innerhalb der emotionalen Texte (Placebo 26,29 ± 3,14, Cortisol 21,14 ± 2,57, p = 0,19 und p = 0,50 für die 'Cortisol/Placebo x neutral/emotional'-Korrelationsanalysen zeigen unabhängig von Placebobedingung keine klare Abhängigkeit zwischen der Anzahl wiedergegebener Inhaltswörter und dem Gedächtnis für die zeitliche Abfolge (alle r < -0.40, p > 0.19).

3.2.2 Konsolidierung des Memoryspiels

Bei der neutralen deklarativen Konsolidierungsaufgabe des Memoryspiels (2D-Objekt-Lokalisationsaufgabe) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen. In der Enkodierungsphase erreichten die Probanden erwartungsgemäß bei beiden Bedingungen vergleichbare Werte sowohl in Bezug auf die Anzahl korrekt wiedergegebenen Kartenlokalisationen im Entscheidungsdurchgang (p = 0,25) als auch im Hinblick auf die Anzahl der benötigten Versuche, um das Kriterium für den Entscheidungsdurchgang zu erfüllen (p = 0,54; vergleiche Abschnitt 2.3.2). Weiterhin fanden sich im Abruf nach dem sechsstündigen Retentionsintervall weder in der absoluten Anzahl der erinnerten Kartenpaarlokalisationen (Placebo 7,63 \pm 0,60 und Cortisol 8,81 \pm 0,63, p = 0,20) noch in der relativen Differenz der räumlichen Kartenpaarlokalisation Unterschiede zwischen der Placebo- und der Cortisolbedingung (Placebo 75,63 \pm 5,26, Cortisol 83,04 \pm 5,75, p = 0,41, siehe Abbildung 10). Dabei wurde der prozentuale Anteil der beim letzten Lerndurchgang korrekt erinnerten Lokalisationen im Verhältnis zu den beim Abruf korrekt erinnerten Lokalisationen gleich 100% gesetzt.

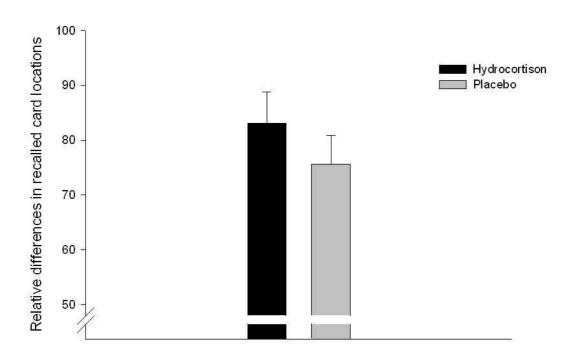


Abbildung 10: Konsolidieren Memoryspiel. Gezeigt ist die relative Differenz der korrekt wiedergegebenen Kartenpaarlokalisationen unter der Hydrocortison- und Placebobedingung (Mittelwerte ± SEM). 100% entspricht der Anzahl der korrekten Kartenpaarlokalisationen beim letzten Lerndurchgang.

3.2.3 Numbertask – Kontrollaufgabe zur Enkodierung

Die Nummernaufgabe während der Substanzgabe im Retentionsintervall ermöglicht eine Aussage über den Effekt von Cortisol auf die Enkodierung. Im Vergleich zur Placebobedingung wurde die Enkodierung der Nummernlisten während der Cortisolinfusion verbessert. Während sich im freien Abruf unmittelbar nach der Lernphase eine Tendenz zur Verbesserung der Enkodierung unter Cortisol zeigte (Placebo 12,13 \pm 0,63, Cortisol 13,20 \pm 0,64, p = 0,068), erkannten die Versuchsteilnehmer während der Cortisolinfusion signifikant mehr der unmittelbar zuvor gelernten Zahlen als in der Placebobedingung (Placebo 25,87 \pm 1,10 und Cortisol 28,07 \pm 0,77, p < 0,01; siehe Abbildung 11).

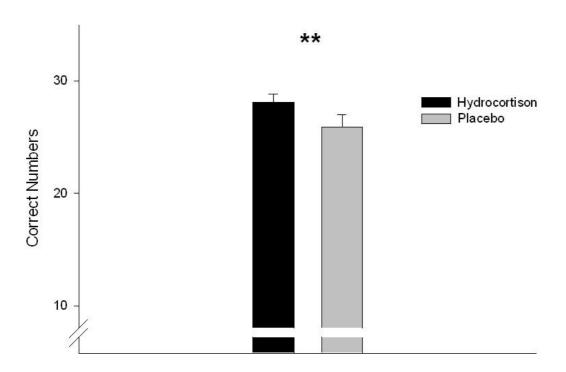


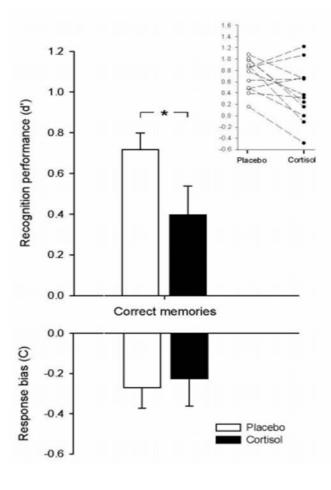
Abbildung 11: Enkodieren von Nummern, Recognition. Gezeigt ist die Anzahl der korrekt wiedererkannten Zahlen während der Hydrocortison- und Placeboinfusion (Mittelwerte \pm SEM) als Maß für die Enkodierungsleistung. Cortisol verbesserte das Wiedererkennen von Zahlen signifikant (**p < 0,01).

3.2.4 Formen – Kontrollaufgabe zum Abruf

Nachdem die Enkodierung während der Cortisolinfusion in einer Kontrollaufgabe untersucht wurde, sollte nebenbefundlich auch der Abruf während der Cortisolgabe erfasst werden. Hierzu lernten die Probanden (n=12, vier konnten aus terminlichen Gründen vormittags nicht teilnehmen) am Versuchstag um 10:30 Uhr 16 Sets aus je 10 abstrakten Formen. Der Abruf fand während der Cortisolinfusion (18:00 – 20:00 Uhr) um 19:30 Uhr statt, also zu dem Zeitpunkt, als die Cortisolkonzentration gegenüber der Placebobedingung drei- bis vierfach erhöht war (p < 0,001).

Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des Abrufs (als korrekter Recognitionscore d') unter Cortisol gegenüber Placebo $(0,72\pm0,08)$ in der Placebobedingung und $0,40\pm0,14$ während der Cortisolgabe, p=0,033; Abbildung 12, siehe auch Diekelmann et al., 2010). Unter Cortisol ergab sich eine Verschlechterung des Wiedererkennungsscores um 44% gegenüber der Placebobedingung (p=0,009, für den Haupteffekt 'Cortisol/Placebo'), während Cortisol keinen signifikanten Einfluss auf die reinen "Hit rates" (Placebo $0,72\pm0,03$ und Cortisol $0,65\pm0,06$; p=0,153) und die "False alarm rates" (Placebo $0,47\pm0,04$ und Cortisol $0,51\pm0,04$; p=0,368) hatte.

Abbildung 12: Gedächtnisleistung beim Abruf der abstrakten Formen. Erhöhte Cortisolspiegel beim Abruf beeinträchtigten den Gedächtnisabruf für den Recognition score d' (d' = [z(hit rate) - z(false alarm rate)]; dargestellt sind Mittelwerte \pm SEM). Die individuellen Wiedererkennensdaten für jeden Probanden sind in der kleinen Graphik rechts oben dargestellt. Die Cortisolerhöhung beeinträchtigte nicht den Gesamtantwortbias. *p < 0,05.



3.3 Befindlichkeit und Schläfrigkeit

Die Parameter der Probandenbefindlichkeit und –schläfrigkeit wurden anhand von Fragebögen zur Selbsteinschätzung (Stanford Schläfrigkeitsskala und Befindlichkeitsfragebogen, siehe Anhang, Seite 74) an insgesamt neun Zeitpunkten über den Versuchstag verteilt erfasst, nämlich um 15:00, 17:00, 18:30, 19:30, 20:30, 21:30, 22:30, 23:30 und 00:00 Uhr. In beiden Versuchsbedingungen waren die Probanden während der Lern- und der Abrufphase vergleichbar aktiviert, angespannt, motiviert, müde und konzentriert (für alle p > 0,26, Tabelle 3). Die durchgeführte ANOVA zeigte lediglich für die Motivation einen Effekt der Cortisolgabe. Anhand von T-Tests konnte weder für den Zeitpunkt der Enkodierung noch für den Abruf ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Bedingungen gefunden werden (p = 0,10 für die Enkodierungsphase und p = 0,793 für den Abruf).

Über das sechsstündige Retentionsintervall zeigte sich erwartungsgemäß gegen Abend bei allen Probanden in den beiden Versuchsbedingungen konsistent eine Zunahme der subjektiven Müdigkeit und eine Abnahme der subjektiv empfundenen Konzentration, Motivation und Aktiviertheit (für alle p < 0,01).

Tabelle 3: Befindlichkeitsbewertungen

	p (Cond)	p (Zeit)
aktiviert	n.s.	0,049
müde	n.s.	0,038
motiviert	0,014	0,030
konzentriert	n.s.	0,047

Zeitpunkt	Placebo	Cortisol
Lernen	$2,70 \pm 0,89$	2,92 ± 1,00
Abruf	1,33 ± 0,89	1,17 ± 0,84
Lernen	$0,92 \pm 0,90$	1,00 ± 1,20
Abruf	$3,00 \pm 0,74$	$3,00 \pm 0,85$
Lernen	$2,56 \pm 0,24$	2,81 ± 0,23
Abruf	1,43 ± 0,31	1,50 ± 0,31
Lernen	$2,67 \pm 0,78$	$2,83 \pm 0,58$
Abruf	1,25 ± 0,87	1,08 ± 0,67

Die **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die Befindlichkeitsbewertungen der Probanden. Links sind die Ergebnisse der ANOVA für die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Cond) und Zeit dargestellt, rechts die Mittelwerte (± SEM) für die Bewertungen zum Zeitpunkt der Enkodierung (Lernen um 17:00h) und des Abrufs (um 00:00h).

4. Diskussion

4.1 Beantwortung der Fragestellung

Die vorliegende Studie untersucht an gesunden männlichen Probanden die Effekte einer intravenösen Hydrocortisongabe auf die Konsolidierung neutraler und emotionaler deklarativer Gedächtnisinhalte anhand von Textmaterialien, wobei sich zwei Hauptbefunde ergaben.

1. Die Hypothese lautet, dass eine intravenöse Hydrocortisongabe unmittelbar nach dem Lernen einen Einfluss auf die Konsolidierung emotionaler und neutraler Gedächtnisinhalte im freien Abruf bzw. im Wiedererkennungstest hat.

Ad 1.: Der erste Befund besteht darin, dass eine Erhöhung des Serumcortisols am Abend in der Wachheit nach dem Lernen hippocampusabhängiger neutraler und emotionaler deklarativer Geschichten bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf das reine Behalten dieser Gedächtnisinhalte im Sinne der absoluten Anzahl, der relativen Differenz oder des Wiedererkennens von Inhaltswörtern hat. Daher kann die Nullhypothese in Bezug auf die absolute Anzahl und relative Differenz der wiedergegebenen Wörter im freien Abruf sowie das Wiedererkennen der Inhaltswörter nicht verworfen werden. Unser Befund steht damit im Widerspruch zu denjenigen vorherigen Studien, die einen beeinträchtigenden Effekt von Serumcortisolerhöhungen direkt nach dem Lernen in Bezug schlafassoziierte Konsolidierung von hippocampusabhängigen Gedächtnisinhalten gezeigt haben (Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Allerdings stimmt unser Negativergebnis des Cortisols bezüglich der Konsolidierung mit der einzigen verfügbaren Studie überein, die den Einfluss einer Cortisolgabe in der Wachheit nach dem Lernen neutraler Wortlisten untersuchte (de Quervain et al., 2000). In der Betrachtung dieser Ergebnisse weisen diese zunächst widersprüchlichen Resultate auf eine Abhängigkeit der Cortisoleffekte von dem "Schlaf-Wach-Status" des Gehirns hin, in dem deklarative Konsolidierungsprozesse spezifisch im Schlaf unter Serumcortisolerhöhung gehemmt werden.

2. Die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter wird beim Abruf des gelernten Materials durch die Hydrocortisongabe während der Konsolidierungsphase beeinflusst.

Ad 2.: Der zweite Befund unserer Studie zeigt, dass die Cortisolerhöhung nach dem Lernen zwar wie unter ad 1. beschrieben den Umfang der erinnerten Inhaltswörter unbeeinflusst ließ, gleichzeitig aber das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge der (neutralen) Inhaltswörter innerhalb der Geschichten signifikant verbesserte. Daher kann hier die Nullhypothese verworfen werden. Aktuelle Studien untermauern die Bedeutung des Hippocampus (insbesondere der CA3-Region) in der Gedächtnisbildung für die zeitliche Abfolge von Ereignissen (Dragoi und Buzsaki, 2006; Lehn et al., 2009; Paz et al., 2010). Gleichzeitig ist der Hippocampus durch die hohe Dichte an entsprechenden Rezeptoren (vergleiche Abschnitt 1.1.2) ein sensibles Ziel für Cortisoleffekte auf die deklarative Gedächtnisbildung, wie in vielen vorherigen Studien gezeigt wurde (Überblick in Het et al., 2005 und de Quervain et al., 2009). Wir haben in unserer Studie zeigen können, dass die Konsolidierung der zeitlichen Abfolge von deklarativen hippocampusabhängigen Gedächtnisinhalten durch eine Cortisolgabe während eines Retentionsintervalls in der Wachheit verbessert wird. Es stellt sich die Frage, wie die Mineralo- und Glucococorticoid-Rezeptoren (MR und GR) spezifisch verteilt sind, insbesondere innerhalb der CA3-Region bzw. des anterioren Hippocampus, um genauer erklären zu können, wie Cortisol an diesen Strukturen wirken kann. Dieser Befund könnte einen wichtigen Beitrag leisten für das bessere Verständnis der Pathopsychologie und einen möglichen Therapieansatz der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), in der charakteristischerweise ein Hypocortisolismus im Zusammenspiel mit einer zeitlichen Desintegration traumatischer Gedächtnisinhalte auftritt (Ehlers und Clark, 2000; Yehuda, 2006). Interessanterweise führt eine Cortisolinfusion gegenüber Placebo während eines kurzen Schlafs zur selben Zeit am Abend zu einer verschlechterten Wiedergabe der zeitlichen Abfolge, wie in einer zu unserer Studie parallel angelegten Untersuchung gezeigt wurde (unveröffentlichte Beobachtung). Diese genau umgekehrte Wirkung von Cortisol im frühen Schlaf ist wiederum ein wichtiger Aspekt bezüglich der PTBS. So werden im frühen Schlaf unter erhöhtem Cortisol gegenüber Placebo die Ereignisse schlechter zeitlich integriert, während sie in der Wachheit unter erhöhtem Cortisol gegenüber

Placebo besser integriert werden. PTBS-Patienten könnten also in der Wachheit von einer Cortisolgabe profitieren, was derzeit aktuell diskutiert wird (siehe auch Yehuda und Golier, 2009; de Quervain et al., 2009). Dagegen ist bei erhöhtem Cortisolspiegel im frühen Schlaf eine Verschlechterung der Symptomatik zu erwarten. Der "Slow-wave-sleep" des frühen Nachtschlafes ist physiologisch geprägt von einer starken Hemmung der HHN-Achse und trägt wesentlich zur Gedächtniskonsolidierung der zeitlichen Abfolge bei (Drosopoulos et al., 2007). Des Weiteren bekräftigt dieser Befund aus der parallel laufenden Studie im Vergleich zu unserem Befund die These der Abhängigkeit der Cortisoleffekte auf die Konsolidierung vom "Wach-Schlaf-Status" des Gehirns. Dass die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter beim Abruf des gelernten Materials durch die Hydrocortisongabe während der Konsolidierungsphase verbessert wird, ist der zentrale Befund der vorliegenden Studie.

3. Die Enkodierung wird während des erhöhten Cortisolspiegels verbessert (Kontrollaufgabe zur Enkodierung: Nummernaufgabe).

Ad 3.: Nebenbefundlich konnten wir den positiven Effekt von Cortisol auf die Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte anhand der Nummernlernaufgabe bestätigen, welcher unter Berücksichtigung des circadianen tageszeitlichen Verlaufs in vorherigen Studien an Ratten und Menschen bereits gezeigt wurde (Buchanan und Lovallo, 2001; Lupien et al., 2002; Abercrombie et al., 2003; Het et al., 2005). Bezüglich der Enkodierung kann die Nullhypothese verworfen werden.

4. Der Abruf von zuvor gelernten Inhalten wird während des erhöhten Cortisolspiegels verschlechtert (Kontrollaufgabe zum Abruf: Formen).

Ad 4.: Ebenso wie in vorangegangenen Studien (de Quervain et al., 2000; Wolf et al., 2001; McGaugh und Roozendaal, 2002; de Quervain et al., 2003; Het et al., 2005; Kuhlmann et al., 2005; Lupien et al., 2005) haben wir den beeinträchtigenden Einfluss von Cortisol auf den Gedächtnisabruf mit Hilfe der Formenaufgabe bestätigen können. Auch in diesem Fall ist die Nullhypothese zu verwerfen.

Diese Befunde spielen für das Verständnis und die Therapie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) eine große Rolle. Mit Hilfe von Cortisol könnte als Ergänzung zur Psychotherapie durch eine kognitive Reorganisation das korrigierende Lernen unterstützt werden (de Quervain et al., 2009). Die traumatischen Erlebnisse, die sich charakteristischer Weise bei der PTBS unkontrollierbar und bruchstückhaft aufdrängen, könnten mit Hilfe von Cortisol sachlich neutral geordnet und damit beherrschbarer werden. Hierbei kann Cortisol auf verschiedene Weise mitwirken. Zum einen kann es durch seine beeinträchtigende Wirkung auf den Abruf den Circulus vitiosus des ungehinderten Wiedererinnerns ("Flashbacks") und Re-Konsolidierens durchbrechen oder zumindest abmildern und zum anderen das eben beschriebene Korrekturlernen unterstützen (de Quervain et al., 2009). So konnte in unserer Studie bestätigt werden, dass Cortisol die Enkodierung neutraler Gedächtnisinhalte verbessert und den Abruf verschlechtert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge von Textinhaltswörtern unter Cortisol verbessert wird.

Tatsächlich bilden vor allem diejenigen Menschen eine besonders schwerwiegende PTBS aus, die nach einem traumatisierenden Ereignis einen chronisch niedrigen Cortisolspiegel, also einen Hypocortisolismus aufweisen (Aerni et al., 2004; Yehuda, 2006). Die PTBS ist durch eine Fehlregulation der negativen Rückkopplung in der HHN-Achse gekennzeichnet, mit hohen CRH-Spiegeln und niedrigen Cortisolspiegeln und zusätzlich durch eine Hyperaktivität noradrenergen Systems mit erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin (Pervanidou und Chrousos, 2010). Im Hinblick auf die Therapieoption von Cortisol konnten Soravia et al. zeigen, dass mit Hilfe einer Cortisolgabe der Abruf angstbesetzter Gedächtnisinhalte bei Patienten mit sozialer Phobie verringert werden kann (Soravia et al., 2005). Aufbauend auf diesem Befund sollten zukünftige Studien untersuchen, inwieweit Cortisolgaben auch Patienten mit einer PTBS helfen können, ihr Trauma in Kombination mit einer Psychotherapie im Sinne einer kognitiven Reorganisation zu verarbeiten und zusätzlich betrachten, welche Rolle die schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung in diesem Zusammenhang spielt.

4.2 Diskussion der Blutparameter und Selbsteinschätzung

Da die Cortisolkonzentration ausschließlich während des sechsstündigen Verzögerungsintervalls, jedoch weder zum Zeitpunkt der Enkodierung noch des Abrufs erhöht gewesen ist, können die Ergebnisse zu den Einflüssen des Hormons nur auf den Prozess der Konsolidierung und nicht auf die Prozesse der Enkodierung oder des Abrufs zurückgeführt werden. Tatsächlich waren die Cortisolkonzentrationen sowohl während der Enkodierung als auch beim Abruf direkt vergleichbar in beiden Versuchbedingungen. Somit wurde durch die externe Zufuhr von Hydrocortison, das strukturell dem im Körper physiologisch vorkommenden endogenen Cortisol entspricht, selektiv die Konsolidierung beeinflusst, während Enkodierung und Abruf unbeeinflusst blieben.

Weiterhin bestanden keine Unterschiede zwischen den Bedingungen in der subjektiven Selbsteinschätzung zur eigenen Müdigkeit, Anspannung, Aktiviertheit und Konzentration, was es unwahrscheinlich macht, dass Cortisol über unspezifische Veränderungen der zentralnervösen Aktivierung den Abruf beeinflusste. Lediglich das Maß der Motivation war unter beiden Bedingungen unterschiedlich. Während der Cortisolinfusion schätzten sich die Probanden motivierter ein als unter der Placeboinfusion. Da jedoch zum Zeitpunkt der Enkodierung und des Abrufs die Motivation unter beiden Bedingungen vergleichbar war, ist es dennoch eher unwahrscheinlich, dass sich die Motivation auf die Gedächtnisleistung ausgewirkt hat, vollkommen auszuschließen ist es jedoch nicht.

Festzuhalten ist, dass die externe Zufuhr von Cortisol die Ausschüttung von ACTH aufgrund der negativen Rückkopplung erwartungsgemäß stark supprimiert hat und dies sogar über den Zeitraum der Abruftestung hinaus. Es ist naheliegend, dass sich diese negative Rückkopplung zusätzlich auch auf die hypothalamischen Releasingfaktoren, speziell auf das CRH ausgewirkt hat. Während ein störender Einfluss des supprimierten bzw. "fehlenden" ACTHs auf Prozesse des Abrufs nicht durch die derzeit verfügbare Datenlage bekräftigt wird (Born et al., 1986; Born et al., 1990), kann ein Einfluss des anzunehmend niedrigen zentralnervösen CRH auf den Abruf nicht ganz sicher ausgeschlossen werden. Allerdings führten intracerebroventrikuläre Gaben von CRH bei Ratten zu einem verbesserten und nicht zu einem beeinträchtigten Gedächtnisabruf (Row und Dohanich, 2008). Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass die verbesserte zeitliche Struktur der Inhalte in unserer Studie auf ein erniedrigtes CRH zurückzuführen sein könnte.

Darüber hinaus bestand in der Placebobedingung direkt vor dem Abruf einmalig eine leichte Erhöhung des Noradrenalins. Dies könnte einen möglichen beeinträchtigenden Effekt auf den Gedächtnisabruf gegenüber der Cortisolbedingung bewirkt und damit eventuell positive Cortisoleffekte auf die Konsolidierung imitiert haben, da in vorherigen Untersuchungen zu Auswirkungen eines β₁-Agonisten (Sympathomimetikum) auf den Abruf ein beeinträchtigender Einfluss gefunden wurde (Roozendaal et al., 2004b). Somit kann ein Einfluss des Noradrenalins auf den Abruf nicht völlig ausgeschlossen werden. Anzumerken ist, dass sich die Noradrenalinkonzentration unmittelbar nach Ende des Abrufs wiederum in beiden Bedingungen (Cortisol vs. Placebo) nicht unterscheidet. Daraus ergibt sich eine gewisse Grauzone bezüglich der Noradrenalinkonzentration während des Abrufs. Da die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter jedoch erst gegen Ende der Abruftestung erhoben wurde, ist es wahrscheinlicher, dass sich zu diesem Zeitpunkt die Noradrenalinkonzentrationen zwischen beiden Bedingungen nicht mehr unterschieden haben (Reihenfolge der Abruftestung: 1. Freier Abruf Texte, 2. Recognition Texte, 3. zeitliche Abfolge der Inhaltswörter, 4. Memoryspiel). Ein Einfluss des Noradrenalins auf den Abruf der zeitlichen Abfolge ist damit als eher unwahrscheinlich anzusehen, zumal diese leichte Erhöhung des Noradrenalins im Blut wegen der Bluthirnschranke nicht automatisch gleichzusetzen ist mit einer erhöhten noradrenergen Transmission in der basolateralen Amygdala (BLA, de Quervain et al., 2009). Man könnte auch annehmen, dass die Cortisolgabe die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Sinne einer Reduktion der Noradrenalinkonzentration gedrosselt hat, da nach der Cortisolinfusion die Noradrenalinkonzentrationen gegenüber der Placebobedingung gesunken sind. Dies ist wiederum eine Beobachtung, die die Gabe von Cortisol bei der PTBS interessant macht, um die bestehende Dysbalance aufgrund des relativ hohen Noradrenalins gegenüber dem niedrigen Cortisol auszugleichen, die der Entstehung der kognitiven Veränderungen offenbar zugrunde liegen könnte (Pervanidou und Chrousos, 2010).

4.3 Cortisoleffekte auf das Gedächtnis und klinische Implikationen

In diesem Abschnitt soll der Einfluss von Cortisol auf die Gedächtnisbildung neutraler und emotionaler Inhalte unter besonderer Berücksichtigung der Konsolidierung der zeitlichen Abfolge deklarativer Gedächtnisinhalte diskutiert werden und schließlich ein Ausblick gegeben werden, auf welche Weise Cortisol die Symptomatik bei Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung verbessern könnte.

Das Intervall von sechs Stunden zwischen Enkodierung um 17:00 Uhr bis 17:45 Uhr und dem Abruf ab 00:00 Uhr wurde aus zwei Gründen gewählt. Zum einen sind die Effekte von Cortisolerhöhungen am deutlichsten während der circadianen Zeit des physiologischen Nadirs, welcher in den späten Abendstunden bis frühen Morgenstunden zu finden ist (Lupien et al., 2002; Het et al., 2005). Zum anderen entspricht dieses Zeitfenster in etwa dem Retentionsintervall des frühen Nachtschlafes, welches in früheren Studien zur Untersuchung der Cortisoleffekte auf schlafabhängige Konsolidierungsprozesse genutzt wurde (Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Diese Studien berichten übereinstimmend, dass erhöhte Glucocorticoidspiegel während des frühen Nachtschlafs, der durch "Slow-wavesleep" (SWS) charakterisiert wird, die Konsolidierung hippocampusabhängiger deklarativer Gedächtnisinhalte für Wortpaare verschlechtern. In unserer Studie konnten wir bei wachen Probanden diesen beeinträchtigenden Effekt von Cortisol auf die Konsolidierung nicht finden, weder im Memoryspiel noch in den Texten. Dies stimmt mit dem Ergebnis einer vorangegangenen Studie überein, die ebenfalls keine beeinträchtigenden Effekte von Cortisol auf die Konsolidierung neutraler Wörter während eines Verzögerungsintervall in der Wachheit zeigte (de Quervain et al., 2000). Viele Studien, die psychosozialen (Trier Social Stress Test) oder "cold pressor" Stress (CPS) einsetzten, um nach dem Lernen den endogenen Cortisolspiegel zu erhöhen, fanden dagegen sogar eine Verbesserung der Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses, insbesondere für Gedächtnisinhalte (Andreano und Cahill, 2006; Beckner et al., 2006; Cahill et al., 2003; Smeets et al., 2008). Allerdings werden bei diesen "Stress"-Ansätzen neben Cortisol zusätzlich viele weitere Stressmediatoren, wie CRH, ACTH oder die des sympathischen Nervensystems wie etwa Noradrenalin ausgeschüttet, so dass die Ergebnisse nur in einem Zusammenspiel insbesondere von Noradrenalin und Cortisol gesehen werden können. So führt bei Nagetieren eine Erhöhung des Cortisolspiegels ausschließlich bei gleichzeitiger pharmakologischer oder "arousalinduzierter" noradrenerger Aktivierung zu einer Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung (Okuda et al., 2004). Wichtig in diesem Zusammenhang scheint dabei zu sein, inwieweit der Proband während des Lernens bzw. während

der Konsolidierungsphase emotional erregt oder berührt ist (Cahill und Alkire, 2003; Cahill et al., 2003). Diese "arousal-induzierte" Steigerung der noradrenergen Transmission (in der BLA) scheint eine Voraussetzung für die Ermöglichung der Glucocorticoidwirkungen zu sein (Abercrombie et al., 2006; de Quervain et al., 2009). Da wir in unserer Studie allerdings explizit den Einfluss des Cortisols auf die Konsolidierung allein untersuchen wollten und nicht den der Stressachse in ihrer Gesamtheit, ist es möglich, dass es zu keiner entsprechenden "arousal-induzierten" Steigerung der noradrenergen Transmission gekommen ist, was das Fehlen des in den Stressstudien für Cortisol gefundenen verbessernden Effektes auf die Konsolidierung insbesondere emotionaler Gedächtnisinhalte in unserer Studie erklären könnte. So wurden zwar die emotionalen Texte sowohl initial als auch beim verzögerten Abruf signifikant besser erinnert als die neutralen Texte, es zeigte sich jedoch kein Einfluss des Cortisols auf diese Verbesserung, also kein "Emotional Enhancement" durch Cortisol, die neutralen Texte wurden unter Cortisol im Mittel sogar etwas besser wiedergegeben als die emotionalen. Es stellt sich daher die Frage, ob das in manchen Studien beobachtete "Emotional Enhancement" erst durch Mitwirkung einer Periode mit Schlaf, insbesondere REM-Schlaf, zum Tragen kommt (siehe auch Wagner et al., 2001). Eine pharmakologische Hemmung der Schlafes Cortisolausschüttung während des führt zu einer verstärkten Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte gegenüber neutralen, was auf eine protektive Funktion des morgendlichen Cortisolanstiegs vor überschießender emotionaler Gedächtniskonsolidierung hindeutet (Wagner et al., 2005). Hier sollte noch weiter untersucht werden, inwieweit sich Schlafdeprivation vor allem für die zweite Nachthälfte wegen des REM-Schlafreichtums vorteilhaft im Sinne der Reduktion der emotionalen Gedächtniskonsolidierung erweisen könnte (wie dies z.T. bei Depressionspatienten therapeutisch angewandt wird, Hemmeter et al., 2010).

Während die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte in ihrem Umfang nicht beeinflusst wurde, verbesserte die Cortisolerhöhung gleichzeitig die Enkodierung neutralen Materials, wie beispielsweise der Zahlen. Dieser Befund stimmt mit der Mehrheit vorheriger Studien überein, die einen klar verbessernden Effekt von Glucocorticoiden auf die Enkodierungsleistung zeigen, insbesondere bei Gabe während der Abendstunden, in denen niedrige endogene Cortisolspiegel vorherrschen (Buchanan und Lovallo, 2001; Lupien et al., 2002; Abercrombie et al.,

2003). Da die Erhebung der Enkodierungsleistung notwendigerweise auf einer unmittelbaren freien Abruftestung beruht, könnte angenommen werden, dass die gemessene Verbesserung der Enkodierung tatsächlich durch eine Verbesserung des Abrufs zustande kam. Dies widerspricht jedoch der umfangreichen Evidenz für die beeinträchtigenden Auswirkungen von Cortisol auf den Abruf und ist daher sehr unwahrscheinlich (Roozendaal et al., 2001; Wolf et al., 2001; de Quervain et al., 2003). Auch in unserer Studie konnte in einem Kontrolltest zum Abruf während der Cortisolinfusion eine Beeinträchtigung der Abrufleistung gezeigt werden (Formenaufgabe).

In der Zusammenschau mit vorherigen Studien suggerieren unsere Befunde eine duale Rolle von Cortisol in der Gedächtnisbildung in Abhängigkeit vom "Schlaf-Wach-Status" des Gehirns. Hohe Cortisolspiegel während der Wachheit begünstigen Enkodierungsprozesse, welche augenscheinlich charakteristisch sind für den Wach-Status. Dagegen ist der Schlafzustand durch die Abschottung von Außenreizen geprägt. Ein physiologisch niedriger Cortisolspiegel während des frühen Schlafs begünstigt die Gedächtniskonsolidierung hippocampusabhängiger deklarativer Inhalte, was eine ausdrückliche Funktion des "Slow-wave-sleep" ist (Wagner und Born, 2008).

Dabei war die Cortisolerhöhung während der Wachheit nicht gänzlich unwirksam bezüglich der Konsolidierung. Ohne die Konsolidierung in Bezug auf die relative Anzahl der Inhaltswörter zu verändern, verbesserte die Cortisolgabe während der Konsolidierungsphase bei einer expliziten Abfrage am Ende des Versuchsablaufs unerwartet aber deutlich die zeitliche Abfolge der Inhaltswörter innerhalb der neutralen Texte, was einen essenziellen, relationalen Aspekt episodischen Gedächtnisses ausmacht. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass inhaltliche und relationale Aspekte episodischen Gedächtnisses unterschiedlichen Strukturen des medialen Temporallappen-Systems verarbeitet werden, wobei relationale Aspekte im Hippocampus selbst enkodiert werden, während das Gedächtnis für Items wie auch das räumliche Gedächtnis beim Menschen in größerem Umfang auch parahippocampale Regionen mit einbezieht (Dragoi und Buzsaki, 2006; Ekstrom und Bookheimer, 2007; Litman und Davachi, 2008; Lehn et al., 2009). Obwohl noch nicht abschließend geklärt ist, wie GR und MR in den Subregionen des hippocampalen Systems spezifisch beim Menschen verteilt sind, spräche eine höhere Dichte solcher Rezeptoren im Hippocampus

selbst per se nicht für eine selektive Verbesserung der zeitlichen Abfolge des Gedächtnisses durch Cortisol, da im Schlaf – anders als im Wachen – die Konsolidierung des Itemgedächtnisses unter Cortisol durchaus verschlechtert wurde (Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Vor diesem Hintergrund ist es wahrscheinlicher, dass dieses Muster der Cortisoleffekte verschiedene Arten von Konsolidierungsprozessen widerspiegelt, welche im Wach- bzw. Schlaf-Status auftreten. Die Konsolidierung hippocampusabhängigen Gedächtnisses wird grundsätzlich durch eine neuronale Reaktivierung der kürzlich neu enkodierten Repräsentationen erreicht, welche sowohl im Wach- als auch im Schlaf-Status auftreten können und die im hippocampalen EEG von sog. "sharp wave-ripples" begleitet werden (Wilson und McNaughton, 1994; Karlsson und Frank, 2009). Möglicherweise sich während des Wach-Status' breiten Gedächtnisrepräsentationen nicht in größerem Umfang in andere neocortikale Regionen aus, sondern bleiben mehr lokalisiert im Hippocampus und führen damit zu einem selektiven Re-Enkodieren der zeitlichen Aspekte des Gedächtnisses. Cortisol könnte daher im Wach-Status dieses Re-Enkodieren auf dieselbe Weise begünstigen wie die initiale Enkodierung. Im Gegensatz dazu dienen die Reaktivierungen im "Slow-wave-sleep" primär einer Umverteilung des hippocampalen Gedächtnisses in neocortikale Netzwerke, welche durch Cortisol beeinträchtigt wird (Diekelmann und Born, 2010). Jensen und Lisman (2005) schlugen dagegen einen corticalen Multi-Item-Arbeitsgedächtnispuffer in der Wachheit für die Ermöglichung der Gedächtnisbildung der zeitlichen Abfolge von Ereignissen im Hippocampus vor.

Die Bedeutung des Hippocampus für die Gedächtnisbildung der zeitlichen Abfolge, also die Verknüpfung mehrerer Inhalte einer Episode, unterstreichen auch die Befunde von Paz et al. (2010), die mittels Einzelzellableitungen spezifisch im Hippocampus ein neuronales Korrelat für die erfolgreiche zeitliche Verknüpfung von Gedächtnisinhalten gefunden haben, nicht jedoch in der Amygdala und im anterioren Cingulum. Dies könnte eine Erklärung sein, warum die Verbesserung der zeitlichen Abfolge insbesondere für die neutralen, rein hippocampusabhängigen und nicht ebenso für die emotionalen Texte, deren Enkodierung und Konsolidierung durch die Amygdala verstärkt wird, auftrat. Die Amygdala ist offenbar nicht in dem Maße wie der Hippocampus an der Gedächtnisbildung für die zeitliche Abfolge beteiligt.

Die Art des Lernmaterials und die spezifischen Eigenschaften des Gedächtnisses könnten weiterhin einen Einfluss auf die Glucocorticoideffekte auf die Gedächtniskonsolidierung haben, weshalb wie bei unserem Ergebnis andere Studien die positivere Wirkung auf emotionale im Vergleich zu neutralen Inhalten im Sinne eines emotionalen Enhancement ebenfalls nicht bestätigen konnten (Rimmele et al., 2003; Abercrombie et al., 2003; Maheu et al., 2004). Drei Studien mit relativ komplexem Lernmaterial (Andreano und Cahill, 2006; Beckner et al., 2006; Preuss und Wolf, 2009) zeigten für neutrale Inhalte eine Verbesserung bei unmittelbar nach der Enkodierung erfolgter, Stressor induzierter Cortisolerhöhung, allerdings bei gleichzeitiger endogener Noradrenalinerhöhung. Wagner und Born (2003) vermuteten, dass nicht allein die Emotionalität, sondern auch die Komplexität semantische Kohärenz die bzw. des Lernmaterials Glucocorticoideffekte auf die Gedächtniskonsolidierung mit bestimmt. Diese Annahme wird durch unseren Befund bestätigt. Obwohl die Cortisolerhöhung den Umfang der Erinnerungsleistung nicht beeinflusste, verbesserte sie die zeitliche Struktur der neutralen Textinhaltswörter und somit einen der zentralen Aspekte episodischen Gedächtnisses, nämlich die zeitliche Aneinanderreihung einzelner Gedächtnisinhalte zu einer zusammenhängenden, kohärenten Geschichte. Wurde bisher die Gedächtnisleistung zumeist anhand des Lernens einzelner. unterschiedlich emotionaler Wörter oder Bilder erfasst, so konnte durch den einfachen freien Abruf oder das Wiedererkennen des gelernten Materials keine Aussage zu einer eventuellen Beeinflussung der Gedächtnisleistung durch Cortisol in Bezug auf solche komplexeren Aspekte der gelernten Inhalte, wie beispielsweise die zeitliche Struktur, getroffen werden.

Auch wenn die Mechanismen hinter der Cortisol-induzierten Verbesserung der zeitlichen Abfolge deklarativer Gedächtnisinhalte im Wach-Status noch unklar bleiben, so hat diese Beobachtung doch eine offensichtliche Bedeutung für unser Verständnis der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Obwohl PTBS-Patienten eine hohe Frequenz unfreiwilliger aufdringlicher Gedanken ("Flashbacks") haben, ist der willentliche Abruf von traumatischen Gedächtnisinhalten nur bruchstückhaft, schwach organisiert und die Patienten haben Schwierigkeiten, die genaue zeitliche Abfolge der Ereignisse wiederzugeben (Foa et al., 1995; Ehlers und Clark, 2000; Ehlers et al., 2004). Da die Desorganisation der traumatischen Gedächtnisinhalte ein valider Prädiktor für die Entwicklung einer PTBS ist, hat sich

als effektiver therapeutischer Ansatz die kognitive Restrukturierung der einzelnen Traumaereignisse in eine Gesamtgeschichte erwiesen (Foa et al., 1995; van Minnen et al., 2002; Ehlers und Clark, 2008). PTBS-Patienten zeigen oftmals einen Hypocortisolismus und gleichzeitig ist ein niedriger Cortisolspiegel unmittelbar nach dem traumatischen Ereignis einer der Hauptprädiktoren für die Entwicklung einer PTBS (Aerni et al., 2004; Yehuda, 2006). Die Erhöhung des Cortisolspiegels nach einem traumatischen Erlebnis könnte dementsprechend genutzt werden, die Entwicklung einer PTBS zu verhindern (Schelling et al., 2004; Yehuda und Golier, 2009).

Ein aktuelles Beispiel hierfür wäre im Auslandseinsatz der Bundeswehr in Afghanistan zu finden. Dort werden in zunehmender Zahl Soldaten durch die kriegsähnlichen Zustände mit traumatisierenden Situationen konfrontiert, welche zu der Ausbildung einer PTBS führen können. Eine (orale) Therapie mit Glucocorticoiden könnte mit geringem Aufwand bereits vor Ort einem posttraumatischen Hypocortisolismus entgegenwirken und damit eventuell eine PTBS-Prophylaxe darstellen. Wenn sich eine PTBS-Symptomatik bereits entwickelt hat, könnte Cortisol nach der Rückkehr in Verbindung mit einer Psychotherapie eingesetzt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass diese möglichen positiven Effekte einer Cortisolbehandlung auf die PTBS-Symptomatik in dem Zusammenspiel der verbesserten Konsolidierung der zeitlichen Abfolge der Ereignisse (bessere zeitliche Integration und damit Erleichterung der Bewältigung) mit einer verbesserten Enkodierung neuer (korrigierender) Gedächtnisinhalte und einer Beeinträchtigung des Abrufs alter (sich unkontrollierbar aufdrängender, traumatischer) Gedächtnisinhalte begründet sein könnten.

4.4 Schwachpunkte der Studie und alternatives Vorgehen

Nach der vorangegangenen Analyse der Ergebnisse sollen nun mögliche Schwachpunkte der eigenen Studie angesprochen und sofern möglich alternative Vorgehensweisen aufgezeigt werden. Ein erster Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist in ihrem pharmakologisch orientierten Ansatz begründet. So wurden, wie bereits angesprochen, durch die externe Zufuhr des Cortisols infolge der negativen Rückkopplung der HHN-Achse effektiv die Sekretion von ACTH und höchstwahrscheinlich auch die des CRH gehemmt. Ein theoretisch möglicher

Ausweg könnte die ungleich aufwendigere Verwendung eines Hormon-Ersatz-Protokolls darstellen, wie es vereinfacht beispielsweise bei Lupien et al. (2002) wurde. Denkbar wäre dabei eine Kombination eingesetzt aus einer Cortisolsynthesehemmung (z.B. mit Metyrapone), der intranasalen ACTH-Gabe und dem Ersatz des Cortisols durch zwei entsprechend dosierte Hydrocortison-Infusionen für die Baseline-Bedingung und die "Cortisolbedingung". Auf diese Weise ließe sich der mögliche Einfluss der ACTH-Hemmung umgehen, nicht jedoch die Hemmung des CRH. Angesichts der Tatsache, dass ACTH per se keine starken Effekte auf Gedächtnisfunktionen hat (Born et al., 1986), erscheint das von uns verwendete Studienprotokoll mit der "einfachen" Cortisolinfusion gegenüber Placebo daher durchaus vertretbar. Weiteren müsste Des Noradrenalinkonzentration für beide Bedingungen vergleichbar sein oder darüber hinaus, wenn eine Vergleichbarkeit mit den "Real-life-stress"-Studien erreicht werden soll, kontrolliert beeinflusst werden.

Ein weiterer Schwachpunkt unserer Studie liegt darin, dass unmittelbar vor dem Abruf die Noradrenalinkonzentration unter Placebo höher war als unter Cortisol, was zu einem Einfluss des Noradrenalins auf den Abruf unter Placebo führen könnte. Studien haben gezeigt, dass die Gabe eines β₁-Agonisten zu einer ähnlichen Verschlechterung des Gedächtnisabrufs führt wie ein erhöhter Cortisolspiegel (Roozendaal et al., 2004b). Umgekehrt kann durch die Gabe von Propanolol (β-Blocker, Roozendaal et al., 2004a) der negative Effekt einer Cortisolerhöhung auf den Gedächtnisabruf aufgehoben werden, was die Bedeutung der Katecholamine im Zusammenspiel mit dem Cortisol in Bezug auf die Gedächtnisbildung aufzeigt. Die in unserer Studie beobachteten Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Konsolidierungsleistung im Sinne der zeitlichen Abfolge der Inhaltswörter unter Cortisol, was theoretisch auch durch eine Beeinträchtigung des Abrufs durch eine erhöhte noradrenerge Aktivität unter Placebo entstanden sein könnte. Dies ist allerdings unwahrscheinlich, da unmittelbar nach dem Abruf die Noradrenalinkonzentrationen in beiden Bedingungen vergleichbar waren und die zeitliche Abfolge erst kurz vor dieser letzten Blutentnahme getestet wurde. Denkbar wäre, dass der Abruf der emotionalen Wörter im Sinne der zeitlichen Abfolge teilweise gehemmt wurde, da sich hier im Gegensatz zu den neutralen Texten keine signifikante Verbesserung herausstellte. Diese Annahme ist allerdings fraglich, da die emotionalen Texte unabhängig vom Cortisol wesentlich besser wiedergegeben

wurden als die neutralen. Es ist somit nicht völlig auszuschließen, dass zu Beginn des Abrufs das leicht erhöhte Noradrenalin im Blut in der Placebobedingung einen beeinträchtigenden Einfluss auf den Abruf hatte.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die Texte keine ausreichende emotionale Erregung in den Versuchspersonen ausgelöst haben könnten, was insbesondere für die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte von Bedeutung wäre über eine "arousal-induzierte" noradrenerge Aktivitätssteigerung in der basolateralen Amygdala (Cahill und Alkire, 2003; Cahill et al., 2003; Abercrombie et al., 2006; de Quervain et al., 2009). Festzuhalten bleibt dabei, dass es in unserer Studie nicht vorgesehen war, eine akute Stressantwort in den Probanden auszulösen, um die Ergebnisse auf das Cortisol zurückführen zu können. Tatsächlich bewerteten die Probanden die emotionalen Texte als weitaus emotionaler, negativer und erregender als die neutralen Texte, so dass man davon ausgehen kann, dass sie die emotionalen Texte durchaus emotionaler empfunden haben. Darüber hinaus wurden die emotionalen Texte unabhängig von der Intervention sowohl initial (Enkodierungslevel = 100% für die relative Differenz zum verzögerten Abruf), als auch nach dem Retentionsintervall beim freien Abruf signifikant besser von den Probanden wiedergegeben als die neutralen Texte. Somit bestätigen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien die richtige Wahl des Materials (Schürer-Necker, 1994; Wagner et al., 2005). Einen Einfluss des Cortisols im Sinne einer zusätzlichen Verbesserung des emotionalen Gedächtniszuwachses gegenüber den neutralen Inhalten konnten wir nicht finden.

Denkbar ist, dass der Abruf zu früh erfolgte und die Konsolidierung zum Zeitpunkt des Abrufs um 00:00 Uhr noch nicht abgeschlossen war. Der Serumcortisolspiegel fiel gerade erst unmittelbar vor dem Abruf auf das Placeboniveau, was bedeuten könnte, dass das intracerebrale Cortisol mitunter noch weiter wirkte und die Hydrocortisoninfusion auf diese Weise den Abruf zumindest indirekt mit beeinflussen konnte. Es wäre daher zu überlegen, die Abruftestung entweder eine weitere Stunde später oder eventuell erst am Folgetag durchzuführen. Die Verlängerung des Intervalls bis zum Abruf hätte allerdings zur Folge, dass die Probanden entweder sehr müde zum Zeitpunkt des Abrufs wären oder dass eine Einbeziehung des Schlafes oder einer Schlafdeprivation notwendig wäre. Dabei gilt es zu bedenken, dass der Schlaf seinerseits einen wesentlichen Beitrag zur hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnisbildung leistet

(vergleiche das Problem bei der Interpretation des Negativergebnis von de Quervain et al, 2000). Aus diesem Grunde haben wir den Versuchsablauf entsprechend ohne Einbeziehung einer Episode mit Schlaf oder Schlafdeprivation durchgeführt.

Zur weiteren differenzierten Untersuchung des emotionalen und des neutralen Gedächtnisses wäre das in unserer Studie als rein neutrale Gedächtnisaufgabe verwendete Memoryspiel derart modifizierbar, dass anstatt der rein neutralen Abbildungen eine balancierte Mischung aus neutralen und emotionalen Bildern mit positiver und negativer Valenz präsentiert werden. Damit ließe sich erschließen, ob die Kartenpaarlokalisationen der emotionalen Bilder unter Cortisol gegenüber Placebo beispielsweise besser behalten werden als die der neutralen (vergleiche hierzu Kuhlmann und Wolf (2006) oder Cahill et al. (2003), die ebenfalls Bilder in entsprechender Aufteilung benutzt haben).

In Anbetracht der wachsenden Evidenz dafür, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in den Glucocorticoidwirkungen auf die Gedächtnisbildung gibt (siehe beispielsweise Wolf, 2003), wäre in zukünftigen Studien die Einbeziehung weiblicher Probandinnen unter Berücksichtigung der hormonellen Kontrazeption und der Zyklusphase überlegenswert.

Für die Gedächtnisbildung der zeitlichen Abfolge wäre in weiteren Studien zu klären, inwieweit sich eine Cortisolerhöhung während der Enkodierung oder während des Abrufs auf diesen zentralen Aspekt episodischen Gedächtnisses auswirkt.

Grundsätzlich wären neben der Forschung an gesunden Probanden darüber hinaus kontrollierte Studien wünschenswert, die den möglichen positiven Effekt von Cortisol in der Behandlung oder der Prophylaxe der PTBS an ausgewählten Patientenkollektiven untersuchen. Konkret könnten PTBS-Patienten unmittelbar vor (oder unmittelbar nach) einer Psychotherapiesitzung zur kognitiven Reorganisation eine mittlere Dosis Cortisol bzw. Placebo einnehmen. Dabei wäre dann zu prüfen, ob dadurch tatsächlich die zeitliche Strukturierung der Erlebnisse verbessert, die Formung neuer, korrigierender Gedächtnisinhalte begünstigt und die sich aufdrängenden "Flashbacks" gehemmt werden können.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Viele Studien haben sich mit den Auswirkungen von Cortisol auf das Gedächtnis befasst. Insgesamt zeigt sich wegen unterschiedlicher methodischer Ansätze eine inkonsistente Datenlage mit sowohl beeinträchtigenden als auch verbessernden Effekten akuter Glucocorticoidgaben auf die Gedächtnisbildung. Die selektive Beeinflussung der Konsolidierung emotionaler gegenüber neutraler Gedächtnisinhalte durch eine Hydrocortisongabe wurde bisher noch nicht innerhalb eines einzelnen Experiments untersucht.

Methoden: Der Effekt einer intravenösen Hydrocortisongabe auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung für neutrale und emotionale Textmaterialien wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 16 gesunden männlichen Probanden im within-subject-Design untersucht. Die Substanzgabe (18:00 bis 20:00 Uhr) erfolgte unmittelbar nach dem Lernen (17:00 bis 17:45 Uhr) und der Abruf nach einem sechsstündigen Intervall (gegen 24:00 Uhr), nachdem die Serumcortisolkonzentration auf den Basiswert zurückgegangen war, womit Enkodierung und Abruf unbeeinflusst blieben. Die Konzentrationen von Cortisol, ACTH und den Katecholaminen im Blut wurden kontinuierlich bestimmt.

Ergebnisse: Eine akute Hydrocortisongabe während der Wachheit am Tage bei gesunden männlichen Probanden hat keinen Einfluss auf die Konsolidierung emotionaler und neutraler Inhalte, verbessert aber die zeitliche Struktur der Inhalte neutraler Texte (p<0,01). Daneben wird während der Hydrocortisoninfusion für neutrale Gedächtnisinhalte die Enkodierung von Nummern verbessert (p<0,05) und der Abruf abstrakter Formen verschlechtert (p<0,05).

Fazit: Eine moderate Cortisolerhöhung während der Konsolidierung in der Wachheit verbessert die Fähigkeit zeitliche Zusammenhänge neutraler Gedächtnisinhalte zu behalten. Zusätzlich wird während der Cortisolerhöhung der Abruf zuvor gelernter Inhalte gehemmt und die Enkodierung neuer Inhalte verbessert. Diese Befunde sind klinisch für PTBS-Patienten von Bedeutung, die charakteristischer Weise bei Hypocortisolismus besonders oft unter sog. "Flashbacks" leiden und Schwierigkeiten haben, die Ereignisse zeitlich einzuordnen. Als therapeutischer Ansatz könnte Cortisol in der Wachheit eingesetzt werden, um einerseits den unwillkürlichen Abruf zu mildern und andererseits neben einer verbesserten Enkodierung neuer Lerninhalte die zeitliche Struktur zu festigen.

6. Literaturverzeichnis

Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, Rosenkranz MA, Davidson RJ (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav Neurosci* 117, 505-516.

Abercrombie HC, Speck NS, Monticelli RM (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology 31, 187-196.*

Adolphs R, Cahill L, Schul R und Babinsky R (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn. Mem. 4*, 291-300.

Aerni A, Traber R, Hock C, Roozendaal B, Schelling G, Papassotiropoulos A (2004). Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry 161, 1488-1490.*

Andreano JM und Cahill L (2006). Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychol Sci 17, 466-470.*

Arnold MB. Emotion and personality. Columbia University Press, New York, 1960.

Beckner VE, Tucker DM, Delville Y, Mohr DC (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci.* 120, 518-527.

Belanoff JK, Gross K, Yager A und Schatzberg AF (2001). Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res.* 35,127-145.

Bliss TV und Lømo T (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J.Physiol.* 232, 331-356.

Born J, Fehm HL, Voigt KH (1986): ACTH and attention in humans: a review. *Neuropsychobiology 15, 165-186.*

Born J, Bathelt B, Pietrowsky R, Pauschinger P, Fehm HL (1990): Influences of peripheral adrenocorticotropin 1-39 (ACTH) and human corticotropin releasing hormone (h-CRH) on human auditory evoked potentials (AEP). *Psychopharmacology (Berl) 101, 34-38.*

Born J, Rasch B und Gais S (2006). Sleep to Remember. *Neuroscientist.* 12, 410-424.

Born J (2010). Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World J Biol Psychiatry 11, 16-21.*

Buchanan TW und Lovallo WR (2001): Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology 26, 307-317.*

Cahill L und Alkire MT (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: Interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 79, 194-198.

Cahill L, Gorski L und Le K (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: Interaction with the degree of arousel at encoding. *Learn. Mem.* 10, 270-274.

Calder A J, Lawrence AD und Young AW (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci.* 2, 352-363.

Centonze D, Siracusano A, Calabresi P und Bernardi G (2005). Removing pathogenic memories: A neurobiology of psychotherapy. *Molecular Neurobiology* 32, 123-132.

de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS und Joels M (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews 19, 269-301.*

de Kloet ER, Oitzl MS und Joels M (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences* 22, 422-426.

de Kloet ER, Schmidt MV, Meijer OC (2005). Corticosteroid receptors and HPA axis regulation. *In: Steckler T, Kalin NH, Reul JMHM (eds) Handbook on stress, immunology and behavior (2005) Elsevier Science, Amsterdam, Niederlande.*

de Kloet ER, Fitzsimons CP, Datson NA, Meijer OC, Vreugdenhil E (2009). Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: about receptors, transcription machinery and microRNA. *Brain Res.* 1293, 129-141.

de Quervain DJ, Roozendaal B und McGaugh J L (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature 394, 787-790.*

de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh J L und Hock C (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience 3, 313-314.*

de Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B, Hock C (2003). Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci* 17, 1296-1302.

de Quervain DJ, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front. Neuroendocrinol.*, *30*, *358-70*. *Review*.

Diekelmann S, Wilhelm I, Wagner U, Born J (2010). Elevated Cortisol at Retrieval Suppresses False Memories in Parallel with Correct Memories. *J Cogn Neurosci.* 2010 May 13. [Epub ahead of print] doi:10.1162/jocn.2010.21493.

Diekelmann S und Born J (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11, 114-126.

Dolan RJ (2002). Emotion, cognition, and behavior. Science 298, 1191-1194.

Dragoi G und Buzsaki G (2006). Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron 50, 145-157.*

Drosopoulos S, Windau E, Wagner U, Born J (2007). Sleep Enforces the Temporal Order in Memory. *PLoS One* 2(4):e376. doi:10.1371/journal.pone.0000376.

Ehlers A, Clark DM (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. Behav Res Ther 38, 319-345.

Ehlers A, Hackmann A und Michael T (2004). Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory 12, 403-415.*

Ehlers A und Clark DM (2008). Post-traumatic stress disorder: the development of effective psychological treatments. *Nord J Psychiatry 62, 11-18.*

Ekstrom AD und Bookheimer SY (2007). Spatial and temporal episodic memory retrieval recruit dissociable functional networks in the human brain. *Learn Mem 14,* 645-654.

Fehm-Wolfsdorf G, Reutter K, Zenz H, Born J und Lorenz H (1993). Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? *J. Psychophysiol.* 7, 65-72.

Foa EB, Molnar C und Cashman L (1995). Change in rape narratives during exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress 8, 675-690.*

Frankland PW und Bontempi B (2005). The Organization of recent and remote Memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119-130.

Gais S und Born J (2004a). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 101, 2140-2144.

Gais S und Born J (2004b). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem. 11, 679-685.*

Gold PW, Drevets WC und Charney DS (2002). New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol. Psychiatry* 52, 381-385.

Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J und Krieg JC (2010). Sleep deprivation in depression. *Expert Rev Neurother.* 10, 1101-15.

Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, Lupien SJ, Roozendaal B, Seckl JR (2006). Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol.* 18, 393-411.

Het S, Ramlow G und Wolf OT (2005). A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology 30,* 771-784.

Hsu FC, Garside MJ, Massey AE, McAllister-Williams RH (2003). Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 167, 431-442.

Jacobsen L (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. Endocrinol.Metab Clin.North Am. 34, 271-292, vii.

Jensen O, Lisman JE (2005). Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci. 28, 67-72. Review.*

Joels M (2001). Corticosteroid actions in the hippocampus. *J. Neuroendocrinol.* 13, 657-669.

Karlsson MP, Frank LM (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nat Neurosci* 12, 913-918.

Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schutz G und Joels M (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102, 19204–19207.

Kensinger EA (2004). Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci.* 15, 241-251.

Kirschbaum C und Hellhammer DH (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology* 22, 150-169.

Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci. 58, 1475-1483.*

Korz V und Frey JU (2003). Stress-related modulation of hippocampal long-term potentiation in rats: Involvement of adrenal steroid receptors. *J Neurosci.* 23, 7281-7287.

Kuhlmann S, Kirschbaum C und Wolf OT (2005). Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. *Neurobiol.Learn.Mem.* 83, 158-162.

Kuhlmann S und Wolf OT (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behavioral Neuroscience* 120, 217-223.

LaBar KS und Cabeza R (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci.* 7, 54–64.

Lehn H, Steffenach HA, van Strien NM, Veltman DJ, Witter MP, Haberg AK (2009). A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *J Neurosci* 29, 3475-3484.

Leppänen JM (2006). Emotional information processing in mood disorders: A review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry.* 19, 34-39.

Litman L und Davachi L (2008): Distributed learning enhances relational memory consolidation. *Learn Mem 15, 711-716.*

Lupien SJ und McEwen BS (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev. 24, 1-27.*

Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL (1999a). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav. Neurosci.* 113, 420-430.

Lupien SJ, Nair NP, Briere S, Maheu F, Tu MT, Lemay M, McEwen BS, Meaney MJ (1999b). Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev. Neurosci.* 10, 117-139.

Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NM, Nair NP (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27, 401-416.

Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, Tu MT (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology 30*, *225-242*.

Maheu FS, Joober R, Beaulieu S, Lupien SJ (2004). Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term decalrative memory for emotionally arousing material. *Behav Neurosci.* 118, 420-428.

McEwen BS, Sapolsky RM (1995). Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 205-216.

McGaugh JL (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science 153,* 1351-1358.

McGaugh JL, Cahill L und Roozendaal B (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93, 13508-13514.

McGaugh JL und Roozendaal B (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 12; 205-210.

Müller GE und Pilzecker A (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol. 1, 1-288. (Etablierung des Begriffs Konsolidierung)*

Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS und Stein MB (2006). Posttraumatic stress disorder: A state-of-the-science review. *Journal of Psychiatric Research 40*, 1-21.

Ohman A (2005). The role of the amygdala in human fear: Automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology 30, 953-958.*

Okuda S, Roozendaal B, McGaugh JL (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc Natl Acad Sci USA 101, 853-858.*

Pavlov IP (1927). Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. Translated and Edited by G.V. Anrep. *London, Oxford University Press.*

Paz R, Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I. (2010). A neural substrate in the hippocampus for linking successive events. *Proc Natl Acad Sci U S A. 107, 6046-6051.* [Epub 2010 Mar 15].

Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X und Maquet P (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport 12, A111-A124.*

Pervanidou P, Chrousos GP. (2010). Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder. *Prog Brain Res.* 182, 149-60.

Pessoa L (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 9, 148-158.

Phelps EA (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 14, 198-202.

Plihal W und Born J (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci. 9*, *534-547*.

Plihal W und Born J (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuro Report 10, 2741-2747.*

Plihal W, Pietrowsky R und Born J (1999). Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology* 24, 313-331.

Preuss D und Wolf OT (2009). Post-learning psychosocial stress enhances consolidation of neutral stimuli. *Neurobiol Learn Mem* 92, 318-326.

Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Lovato I, de-Paris F, Kapczinski F, Izquierdo I, Cahill L (2003). Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiol Learn Mem.* 79, 132-135.

Rasch BH, Born J, Gais S (2006). Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J Cogn Neurosci* 18, 793-802.

Rasch B, Büchel C, Gais S und Born J (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science 315, 1426-1429.*

Rauch SL, Shin LM und Phelps EA (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research – past, present, and future. *Biological Psychiatry 60, 376-382.*

Reul JM, de Kloet ER (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology 117, 2505-2511.*

Rimmele U, Domes G, Mathiak K, Hautzinger M (2003). Cortisol has different effects on human memory for emotional and neutral stimuli. *Neuroreport 14, 2485-2488.*

Rimmele U, Meier F, Lange T, Born J (2010). Suppressing the morning rise in cortisol impairs free recall. *Learn Mem. 17, 186-190.*

Rolls ET (2005). Emotion explained. (Oxford University Press, Oxford, 2005).

Roozendaal B, Bohus B, McGaugh JL (1996). Dose-dependent suppression of adreno-cortical activity with metyrapone: Effects of emotion and learning. *Psychoneuroendocrinology 21, 681-693.*

Roozendaal B, de Quervain DJ, Ferry B, Setlow B, McGaugh JL (2001). Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J Neurosci* 21, 2518-2525.

Roozendaal B (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 578-595.

Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, de Quervain DJF, McGaugh JL (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: Dependence on the basolateral amygdala. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 1328-1333.*

Roozendaal B, de Quervain DJF, Schelling G, McGaugh JL (2004a). A systemically administered β -adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairement of contextual memory retrieval in rats. *Neurobiol Learn Mem 81*, *150-154*.

Roozendaal B, Hahn EL, Nathan SV, de Quervain DJF, McGaugh JL (2004b). Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *J Neurosci* 24, 8161-8169.

Roozendaal B, McReynolds JR, McGaugh JL (2004c). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J Neurosci* 24, 1385-1392.

Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJF, McGaugh JL (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *J Neurosci.* 138, 901-910

Rosenzweig MR, Breedlove SM und Watson NV (2005). An Introduction to Behavioral and Cognitive Neuroscience. *Biological Psychology (4th ed.), Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.*

Row BW und Dohanich GP (2008). Post-training administration of corticotropin-releasing hormone (CRH) enhances retention of a spatial memory through a noradrenergic mechanism in male rats. *Neurobiol Learn Mem* 89, 370-378.

Sapolsky RM (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem. Res.* 28, 1735-1742.

Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Briegel J, Dagge A, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Nollert G, Kapfhammer HP (2004). Stress doses

of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry 55, 627-633.*

Schürer-Necker E (1994). Gedächtnis und Emotion. Zum Einfluss von Emotionen auf das Behalten von Texten. *München: Psychologie Verlags Union.*

Scoville WB und Milner B (1954). Loss of recent memory after bilateral hippocampus lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 20, 11-21.

Smeets T, Otgaar H, Candel I, Wolf OT (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1378-1386.

Snodgrass JG und Corwin J (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J.Exp.Psychol.Gen.* 117, 34-50.

Smith C (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med.Rev. 5, 491-506.*

Squire LR und Zola-Morgan S (1993). *Aus: Schmidt RF, Schaible HG (Hrsg) (2000) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer, Berlin.*

Squire LR und Zola SM (1996). Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 13515-13522.

Squire LR und Kandel ER (1999). Memory: From Mind to Molecules. W.H. Freedman & Co. New York, 1999.

Tops M, van der Pompe G, Baas D, Mulder LJ, Den Boer JA, Meijman TF, Korf J (2003). Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. *Psychophysiology 40, 167-173.*

van Minnen A, Wessel I, Dijkstra T, Roelofs K (2002): Changes in PTSD patients' narratives during prolonged exposure therapy: a replication and extension. *J Trauma Stress 15, 255-258.*

Wagner U und Born J (2003). Psychoendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. *In: Die Neuropsychologie psychischer Störungen. Lautenbacher S, Gauggel S (Eds.)* Springer, Berlin, Seiten 123-146.

Wagner U und Born J (2008). Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress* 11, 28-41.

Wagner U, Gais S und Born J (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 8, 112-119.

Wagner U, Degirmenci M, Drosopoulos S, Perras B und Born J (2005). Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol. Psychiatry* 58, 885-893.

Wilson MA, McNaughton BL (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science 265, 676-679*.

Wolf OT, Convit A, Mc Hugh PF, Kandil E, Thom EL, De Santi S, McEwen BS, de Leon MJ (2001). Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behav Neurosci* 115, 1002-1011.

Wolf OT (2003). HPA axis and memory. Bes. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 17, 287–299.

Wolf OT (2008). The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. *Acta Psychol (Amst)* 127, 513-31.

Yehuda R (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci 1071, 137-166.*

Yehuda R und Golier J (2009). Is there a rationale for cortisol-based treatments for PTSD? *Expert Rev Neurother 9, 1113-1115.*

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1: Gedächtnissysteme, modifiziert nach Squire und Zola, 1996
- Abb. 2: Schematischer Aufbau des MTL-Systems, nach Squire und Zola, 1993
- Abb. 3: Übersicht des Studienablaufs
- Abb. 4: Cortisol-Konzentrationen (Mittelwerte ± SEM in μg/dl)
- Abb. 5: ACTH-Konzentrationen (Mittelwerte ± SEM in pg/ml)
- Abb. 6: Noradrenalin-Konzentrationen (Mittelwerte ± SEM in pg/ml)
- Abb. 7: Relative Differenz der Inhaltswörter im freien Abruf der Texte
- Abb. 8: Anzahl richtig erkannter Inhaltswörter im Abruf (Recognition)
- Abb. 9: Konsolidieren Texte, zeitliche Abfolge der Ereignisse(Deviationsscore)
- Abb. 10: Konsolidierung Memoryspiel (Relative Differenz richtiger Kartenpaare)
- Abb. 11: Enkodierung Nummern (Recognition)
- Abb. 12: Abruf Formen (Retentionsleistung dargestellt durch d')
- Tab. 1: Übersicht der Blutwerte in Enkodierung und Abruf
- Tab. 2: Übersicht der Ergebnisse zu den Gedächtnisleistungen
- Tab. 3: Übersicht der Daten der Befindlichkeitsbewertungen

7.2 Materialien

Ablaufplan - Hydrocortison

- Ablaufplan der Studie Hydrocortison und Gedächtniskonsolidierung

Uhrzeit		Anmerkungen	Beschäftigung
vorher	Mindestens einen Tag vor der Studie:		
	- Bestellung der Substanz (Hydrocortison oder Placebo) in der Apotheke (Fax: 500 4836 siehe Vordruck "Fax_Apotheke")		
	 Bestellung "Standardessen" siehe Vordruck "Essensbestellung" 		
	 Voruntersuchung, medizinischer Frabo, Studieninformation, Einverständniserklärung 		
	Fragebögen vorbereiten, Eppis bekleben, Infusion vorbereiten		
11:00 Uhr	Lernen "FM"		
15:00 Uhr	Ankunft der Probanden: Ablauf erklären Befindlichkeitsfrabo, SSS 1 Braunülen legen		
15:30 Uhr	Standardessen		
16:30 Uhr	Blutentnahme: kl. rote Monovette (Plasma ACTH), kl. braune Monovette (Serumcortisol), 1,5 ml in ClinRep- Röhrchen (Katecholamine) siehe "Handanweisung Blutentnahme"		
17:00 Uhr	Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 2	Uhrzeit:	
	Lernen Text A, memory-Spiel, Lernen Text B		
Direkt nach Lernen	3. Blutentnahme: s.o. "Snood"	Uhrzeit:	
Ca. 18:00 Uhr	15 Minuten nach dem Lernen: Infusion wird gestartet (30 Minuten: 99,9 ml/h; danach 1 ½ Stunden: 35 ml/h) "Snood" bis 18:30 Uhr	Uhrzeit:	
18:30 Uhr	Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 3	Uhrzeit:	

19:00 Uhr	Blutentnahme: s.o	Uhrzeit:
19:30 Uhr	Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 4 Abfrage "FM" Numbertask	Uhrzeit:
20:00 Uhr	7. Blutentnahme: s.o. Ende Infusion	Uhrzeit:
20:30 Uhr	Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 5	Uhrzeit:
21:00 Uhr	9. Blutentnahme: s.o Nach BE: max. 5 Cracker (bis 21:20 Uhr)	Uhrzeit:
21:30 Uhr	10. Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 6	Uhrzeit: Wie viele Cracker:
22:00 Uhr	11. Blutentnahme: s.o Nach BE: max. 5 Cracker (bis 22:20 Uhr)	Uhrzeit:
22:30 Uhr	12. Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 7	Uhrzeit: Wie viele Cracker:
23:00 Uhr	13. Blutentnahme: s.o	Uhrzeit:
23:30Uhr	14. Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 8	Uhrzeit:
00:00 Uhr	15. Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 9 Gedächtnistest Text A und B, memory- Spiel,	Uhrzeit:
Nach Abfrage	16. Blutentnahme: s.o	Uhrzeit:

Wichtig: In der Zeit zwischen Blutentnahmen und Aufgaben sollen Spiele am Computer bzw. einfache Brettspiele gespielt werden. Nach dem Lernen muss jeder Proband 30 Minuten lang "Snood" spielen, um das aktive Wiederholen der gelernten Inhalte zu verhindern.

An Spielen kann zwischen "Snood", "Italma", "Mühle", "Das verrückte Labyrinth", "4 gewinnt" und "Menseh ärgere Dich nicht" variiert werden.

Bitte Reihenfolge für die entsprechenden Zeitpunkte: erst Blutentnahme, dann die beiden Fragebögen, dann evtl. Gedächtnisaufgabe einhalten.

- Befindlichkeitsfragebogen

Fragen zu	r aktuellen Befir	idlichkeit			
Ich fühle 1	mich jetzt gerade	·	,		
		gar nicht			sehr
•	aktiviert				
•	angespannt				
•	müde				
•	motiviert				
•	konzentriert				

- Stanford Schläfrigkeitsskala

Dies ist ein kurzer Fragebogen, um zu erfassen wie munter Sie sich fühlen. Bitte schätzen Sie ein, wie Sie sich jetzt im Moment fühlen, indem Sie die jeweilige Zahl ankreuzen (es ist nur ein Kreuz möglich)!

Grad der Schläfrigkeit	Einschätzung
Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach	1
Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich kann mich konzentrieren	2
Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam	3
Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp	4
Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben	5
ch fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen	6
ch kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, verde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken	7
chlafen	X

- Texte: Aus Schürer-Necker, 1994

A (Bronzeguss):

Beim Bronzeguss wird meist von einer Gipsplastik ausgegangen. Diese wird mit einer etwa 1 cm dicken Tonschicht so abgedeckt, dass das Modell in jeder der beiden Hälften vollkommen konisch wirkt. Darüber wird ein dicker Gipsmantel gelegt. Der Ton wird herausgenommen und durch Kanäle im Gipsmantel der Zwischenraum zwischen Mantel und Skulptur mit Gelatine oder, seit 1960, mit Silikon-Kautschuk gefüllt. Das gibt in Stärke der Tonauflage eine elastische, also ohne Schwierigkeiten von vorstehenden Teilen abnehmbare Gussform. Durch den Einbau in einen Gusskasten wird die Haltbarkeit des Gipsmantels mit Gelatineform verstärkt. Diese Form wird innen, also auf der Gelatineoberfläche zunächst mit Wachs bestrichen und anschließend mit Wachs ausgegossen, das je nach Grad des Erkaltens sich in einer dünneren oder dickeren Schicht an die Form legt. Das überschüssige Wachs wird ausgegossen, anschließend wird der der hohle Formkern innerhalb der Wachsschicht mit einer Schamotte-Gips-Mischung gefüllt, die sich nach kurzer zeit verfestigt. Mit Kupferstiften werden Mantel und Kern in ihrer Lage zueinander fixiert. Gusskanäle für die eindringende Bronze und Luftkanäle für die entweichende Luft, beide aus Wachs, müssen eingebaut werden. Nun wird die Form in einem Spezialofen erhitzt, um das Wachs vollständig auszuschmelzen. In den entstandenen Hohlraum wird flüssige Bronze gegossen, nach deren Erkalten kann die Formhülle weggeschlagen werden.

B (Kindermord):

Jürgen Bartsch hat von 1962 bis 1966 vier Knaben ermordet. Er schätzt, dass er mehr als hundert weitere erfolglose Versuche unternahm. Jeder Mord zeigt kleinere Abweichungen, aber die Hauptprozedur blieb die gleiche. Er lockte einen Knaben in einen leeren ehemaligen Luftschutzbunker in der Heegerstraße in Langenberg, ganz nahe der Wohnung

der Bartschs. Dann machte er ihn durch Schläge gefügig, fesselte ihn mit Schinkenschnur und manipulierte seine Genitalien, während er manchmal selber masturbierte. Schließlich tötete er das Kind durch Erwürgen oder Erschlagen, schnitt den Leib auf, leerte Bauch und Brusthöhle vollständig und begrub die Überreste. Die verschiedenen Varianten umfassten die Zerstückelung der Leiche, Abtrennung der Gliedmaßen, Enthauptung, Kastration, Ausstechen der Augen, Herausschneiden von Fleischstücken aus Gesäß und Schenkeln, an denen er roch, und den vergeblichen Versuch analen Geschlechtsverkehrs. In seiner eigenen außerordentlich detaillierten Schilderung in der Voruntersuchung und während der Verhandlung betonte Bartsch, dass er den Höhepunkt der geschlechtlichen Erregung nicht bei seiner Masturbation erreichte. Vielmehr gelang ihm das beim Schneiden, das ihn zu einer Art Dauerorgasmus brachte. Bei seinem vierten, letzten Mord gelang ihm schließlich, was ihm seit jeher als höchstes Ziel vorgeschwebt hatte: er band sein Opfer an einen Pfahl und schlachtete das schreiende Kind, ohne es vorher zu töten.

C (Mode):

Mode. Angebot von Kimono bis zum Kapitänsanzug. Folklore mit Einflüssen aus Afrika und Japan. Vorstellung der Trends, der Japanwelle, durch Pariser Modeschöpfer: Es gibt viel Weiß neben glühenden Afrikafarben, locker gewebte Stoffe aus Naturfaser und dazu strenge Schnitte und Muster mit Schriftzeichen aus Fernost. Der Japanlook fürs Stricken aufgegriffen: Erfolg einer neuen Idee, vielleicht ein beständiger Erfolg! Die Modelle, die wir hier beschreiben, sind von eigener Eleganz. Bündchen und Halsausschnitt des Pullovers sind doppelt gestrickt. Die Ärmel, im Maschenverlauf des Vorderteils gehalten, können abgeknöpft werden. Das Wort über dem Bund links, das in Schwarz aufgestickt ist, bedeutet übrigens Feuer oder Sonne, daneben, auf der rechten Seite, steht das Wort Frieden. Angebot vom Kimono bis zum Kapitänsanzug. Oft ist bei Folklore alles in einem Stil belassen. Hier

nicht komplett. Bei diesem Marinestilmodell ist der Piratenlook präsent. An der Piratenbluse deutlich sichtbar, an der Hose ebenso. Das Material ist gestreift. Die Taschen aufgesetzt. Dazu passt die Länge – bis zu den Waden. Am Jackett Goldknöpfe, dazu Schulterklappen, die Stiefel strenger Marinestil. Der Gürtel ist schlicht, die Schnalle goldglänzend; deswegen dennoch auffallend. Der Gürtel wird durch Goldkettchen am Hosenbund geführt. In diesem Beispiel die Taille betonend. Die schmale Linie macht schlank. Man müsste schon genau hinsehen, um festzustellen, ob da ein paar Pfund zuviel sind oder nicht. Es ist ein modisches Ereignis, dass der Versuch geglückt ist, diese beiden Stilrichtungen zu vereinigen, damit etwas Neues zu kreieren. Gelungen.

D (Querschnittslähmung):

Querschnittlähmung. Unterbrechung der Nervenstränge ab fünftem Lendenwirbel. Die Folge eine Lähmung von Blase und Darm. Ableitung von Harn und Stuhlgang über künstliche Ausgänge. Im rechten Unterbauch, neben dem Bauchnabel, vier Zentimeter rötlich glänzender Mastdarm, aus dem Kot in einen Beutel fließt, festgehalten mit einem Gürtel um den Bauch. Überbleibsel eines medizinischen Experiments! Misserfolg eines x-beliebigen Arztes, vielleicht einer seiner x-beliebigen Misserfolge. Die Vorstellung, dass wir uns lieben, du riechst dieses Ding, fragst danach ... erzeugt Panik. Blähungen, der Austritt der Scheiße lassen sich nicht zuverlässig kontrollieren. Angst, mit der Frau im Bett zu sein und pupen zu müssen. Über dem Schambeinknochen diese Öffnung, aus der der Gummischlauch herausragt, der den Urin aus der Blase absaugt, angeschlossen an einen Beutel, der die Pisse auffängt. Unterbrechung der Nervenstränge am fünften Lendenwirbel. Oft ist bei Querschnittgelähmten unterhalb der Bruchstelle alles tot. Bei mir nicht komplett. In den Oberschenkeln ist das Gefühl da. In den Unterschenkeln teilweise, in den Füßen gar nicht. Am Hintern Druckempfindlichkeit, am Hodensack volles Gefühl, am Penis ein bisschen.

Die Beine kann ich bewegen, die Füße nicht. Der Schwanz wird steif. Spermaflüssigkeit läuft. Aber die Erregung läuft nicht ab. Nicht über den Penis. Deswegen nicht mit dir ficken können. Erregung läuft über andere Stellen des Körpers ab. Zum Beispiel über Brustwarzen. Koitus würde mir also nichts bringen. Ich müsste hingucken, um festzustellen, ob mein Schwanz in dir wäre oder nicht. Es ist das Gefühl, als hätte jemand den Versuch gemacht, mir den Unterleib unterhalb des Bauchnabels abzusägen, sei damit aber nicht ganz fertig geworden. Verstümmelt.

- Textbewertungsbogen

Bewerte bitte den gerade dargebotenen Text nach den auf dieser Seite angegebenen Kriterien. Es sind jeweils zwei entgegengesetzte Eigenschaftswörter mit einer siebenstufigen Skala dazwischen angegeben. Bitte kreuze jeweils diejenige Abstufung an, die Deiner Meinung nach den gerade dargebotenen Text am besten beschreibt.

verständlich	0-0-0-0-0-0	unverständlich
interessant	0-0-0-0-0-0	uninteressant
schwierig	0-0-0-0-0-0	leicht
neutral	0-0-0-0-0-0	emotional
bekannt	0-0-0-0-0-0	unbekannt
harmlos	0-0-0-0-0-0	erschreckend
wichtig	0-0-0-0-0-0	unwichtig
anschaulich	0-0-0-0-0-0	abstrakt
amüsant	0-0-0-0-0-0	ernst
langweilig	0-0-0-0-0-0	erregend
vertraut	0-0-0-0-0-0	unvertraut
positiv	0-0-0-0-0-0	negativ

8. Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. Jan Born für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie die Bereitstellung des Schlaflabors und sämtlicher Utensilien im Haus 13 und Frau Diplom-Psychologin Ines Wilhelm für die stets hilfsbereite und umfassende Unterstützung bei der Planung und statistischen Auswertung der Versuche sowie für ihre konstruktive Kritik beim Entstehen dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank geht an die Mitarbeiterinnen des Endokrinologischen Labors für die schnelle Bestimmung der Blutparameter und an die Mitarbeiter der Apotheke, die die Doppelblindheit der Studie mit der Lieferung von Placebo- und Verum-Lösung gewährleisteten. Den Doktoranden Birgit Frey und Felix de Courbière möchte ich danken für ihre Flexibilität bei Parallelbelegungen des Schlaflabors und ihre mentale Unterstützung. Ein weiterer Dank gilt der Intensivstation 15i der Klinik für Anästhesiologie für die Überlassung summarisch einiger Kubikmeter Eis zum Kühlen der Blutproben sowie für die zeitweise Leihgabe eines Perfusors. Manfred Hallschmidt und Susanne Diekelmann möchte ich danken für ihr freundliches Entgegenkommen und die Überlassung eines Laptops zur Durchführung der Versuche und Björn Rasch für das Memory-Spiel und die Nummernaufgabe, sowie Susanne Diekelmann für die Formen-Aufgabe. Bei den Probanden möchte ich mich ebenfalls bedanken, ohne die die Versuche nicht hätten stattfinden können. Für das unermüdliche Korrekturlesen möchte ich Angelika Flüs, Annette Schneeweiß-Prause und Birte Schneeweiß danken. Ganz besonders möchte ich mich bei Alice Speidel bedanken für ihre unerschöpfliche Geduld mit mir und ihre konstruktive Kritik. Schließlich möchte ich meiner Familie danken, die mich sowohl während meines Studiums als auch bei der Erstellung dieser Arbeit allzeit unterstützt hat.

9. Lebenslauf

Johannes Schneeweiß

Johannes Schneeweiß Falkenstraße 12 D-23564 Lübeck +49 / 451 / 2969568 j.schneeweiss@web.de

Geburtsdatum: 09. Dezember 1983 Geburtsort: Lübeck, Deutschland

Staatsangehörigkeit: deutsch Familienstand: ledig

Eltern: Vater: Dr. med. Andreas Schneeweiß, Facharzt für Anästhesiologie

Mutter: Barbara Schneeweiß (geb. Staats), Hausfrau

Geschwister: Birte Schneeweiß, 1980, Gymnasial-Lehrerin (Englisch und Chemie)

Heike Schneeweiß, 1982, Dipl.-Ing. (Innenausbau FH)

Schullaufbahn: 1990-1994: Grundschule Klosterhofschule, Lübeck

1994-2003: Gymnasium Katharineum zu Lübeck

2003: Abitur mit der Note 2,0

Zivildienst: 2003-2004: UKSH, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie

Medizinstudium: Seit 2004: an der Universität zu Lübeck

2006: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am

04. September 2006 mit der Note 2,0

2008: Austauschsemester an der Universitetet i Bergen,

Norwegen (11.08.2008 bis 21.12.2008)

Famulaturen: 02-03/2007: Innere Medizin (Endokrinologie) an der Uni Ulm

08-09/2007: Anästhesiologie am UKSH, Campus Lübeck

09-10/2007: Neuroendokrinologie an der Universität zu Lübeck

02-03/2008: Allgemeinmedizin in der Praxis von Dres. Fischer

und Arnold in Lübeck (25.02.2008 bis 09.03.2008)

03/2008: Innere Medizin in der Praxis von Dres. Staiger und

Legler in Lübeck (13.03.2008 bis 30.03.2008)

Praktisches Jahr: Seit 08/2009: 1. Anästhesiologie am UKSH, Campus Lübeck

2. Chirurgie: Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz

3. Innere Medizin: Sana Kliniken, Eutin

Promotion: Seit 05/2007: Beginn der Doktorarbeit zu dem Thema "Einfluss von

Hydrocortison auf die Konsolidierung neutraler und

emotionaler Gedächtnisinhalte" am Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck

Zeitraum der Datenerhebung: Mai 2007 bis November 2007

Zeitraum der Auswertung: November 2007 bis Januar 2008

Zeitraum des Schreibens: Januar bis März 2008 und August 2009 bis Juli 2010