

**Aus dem Institut für Neuroendokrinologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jan Born**

**Auswirkungen einer Mineralocorticoidrezeptor-Blockade
auf den Gedächtnisabruf und die Wiedererkennung
gelernter emotionaler und neutraler Inhalte**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Jonas Klameth
aus Düsseldorf

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. phil. Hans-Jürgen Rumpf

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.06.2011

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 5 -
1. EINLEITUNG.....	- 6 -
1.1 DAS GEDÄCHTNIS	- 6 -
1.2 GLUCOCORTICOIDE UND DIE GEDÄCHTNISKONSOLIDIERUNG	- 8 -
1.3 GLUCOCORTICOIDE UND DER GEDÄCHTNISABRUF.....	- 9 -
1.4 GLUCOCORTICOID-REZEPTOREN IM GEHIRN	- 10 -
1.5 DAS GLUCOCORTICOID-TAGESPROFIL	- 13 -
1.6 ZIELSETZUNG.....	- 13 -
2. MATERIAL UND METHODEN.....	- 15 -
2.1 VERSUCHSPERSONEN	- 15 -
2.2 STUDIENDESIGN UND VERSUCHSABLAUF.....	- 16 -
2.2.1 <i>Ablauf eines Lernvormittags.....</i>	<i>- 16 -</i>
2.2.2 <i>Ablauf einer Experimentalnacht.....</i>	<i>- 18 -</i>
2.3 MATERIAL	- 20 -
2.3.1 <i>Emotionale und neutrale Texte.....</i>	<i>- 20 -</i>
2.3.2 <i>IAPS-Bilder.....</i>	<i>- 21 -</i>
2.3.3 <i>Psychologische Kontrolltests.....</i>	<i>- 21 -</i>
2.3.4 <i>Bewertung des Gedächtnisabrufes und der Wiedererkennung.....</i>	<i>- 23 -</i>
2.4 POLYSOMNOGRAPHIE	- 25 -
2.5 SPIRONOLACTON.....	- 26 -
2.6 BLUTENTNAHME UND HORMONBESTIMMUNG	- 26 -
2.7 STATISTIK.....	- 27 -

3. ERGEBNISSE	- 28 -
3.1 HORMONE.....	- 28 -
3.1.1 Cortisol.....	- 28 -
3.1.2 ACTH.....	- 28 -
3.1.3 Adrenalin und Noradrenalin	- 29 -
3.2 GEDÄCHTNISTESTS	- 30 -
3.2.1 Freier Abruf der Texte.....	- 30 -
3.2.2 Wiedererkennung der Texte.....	- 33 -
3.2.3 Emotionalität der Texte	- 33 -
3.2.4 Freier Abruf der Bilder.....	- 33 -
3.2.5 Wiedererkennung der Bilder	- 37 -
3.2.6 Emotionalität der Bilder.....	- 37 -
3.3 KONTROLLVARIABLEN	- 38 -
3.3.1 Psychologische Kontrolltests.....	- 38 -
3.3.2 Schlafdaten	- 40 -
3.4 NEBENWIRKUNGEN.....	- 41 -
4. DISKUSSION	- 42 -
4.1 HORMONMESSWERTE.....	- 42 -
4.2 GEDÄCHTNISLEISTUNG	- 42 -
4.3 KONTROLLVARIABLEN	- 47 -
5. ZUSAMMENFASSUNG	- 49 -
6. LITERATURVERZEICHNIS	- 50 -
7. DANKSAGUNG	- 59 -
8. LEBENSLAUF	- 60 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BLA	basolateraler Komplex der Amygdala
BMI	Body-Mass-Index
GC	Glucocorticoide
GR	Glucocorticoidrezeptor
HAWIE	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HHN	Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde
IAPS	International affective picture system
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
MR	Mineralocorticoidrezeptor
n.s.	nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
PANAS	positive and negative affect schedule
REM	Rapid-eye-movement
SAM	self assessment manikin
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SWS	Slow-wave-sleep
Tab.	Tabelle
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Schon seit Jahren und Jahrzehnten ist bekannt, dass Glucocorticoide neben ihren vielfältigen Effekten auf den Stoffwechsel, das Immunsystem, das kardiovaskuläre System und den Wasser-/Elektrolythaushalt auch Einfluss auf das Nervensystem und insbesondere das Gedächtnis nehmen. Dabei sind sowohl förderliche als auch hemmende Wirkungen bekannt, die im Folgenden näher beschrieben werden. Über welche Mechanismen und welche Rezeptoren Glucocorticoide diese gedächtnismodulatorischen Effekte ausüben ist noch nicht ausreichend geklärt und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu diesem Thema leisten. Sie untersucht die Auswirkungen der Blockade eines der Rezeptoren, des sogenannten Mineralocorticoidrezeptors (MR), auf die Gedächtnisleistung beim Wiederabruf und bei der Wiedererkennung von zuvor gelernten Inhalten. Dabei soll zwischen emotionalen und neutralen Inhalten differenziert werden.

1.1 Das Gedächtnis

Unter dem Begriff „Gedächtnis“ versteht man die Fähigkeit eines Individuums, aufgenommene Informationen zu behalten, zu ordnen und wieder abzurufen. Das Gedächtnis wird dabei unter dem Gesichtspunkt der Dauer der Informationsspeicherung gängigerweise in 3 Systeme unterteilt:

1. *Sensorisches Gedächtnis*: Millisekunden bis Sekunden
2. *Arbeitsgedächtnis (beinhaltet den Kurzzeitspeicher)*: Minuten
3. *Langzeitgedächtnis*: Jahre

Die Sinnesorgane liefern dem Gehirn ständig neue Informationen, die zunächst im sensorischen Gedächtnis zwischengespeichert werden. Dort werden die wichtigsten Merkmale extrahiert und für den Kurzzeitspeicher verbal kodiert (*Schmidt et al., 2005*).

Die Kapazität des Kurzzeitspeichers ist sehr viel kleiner als die des sensorischen Gedächtnisses. Er kann nur etwa 7 ± 2 Informationseinheiten gleichzeitig speichern. Die Überführung der Inhalte des Kurzzeitspeichers in das Langzeitgedächtnis wird *Konsolidierung* genannt. Üben und aufmerksame Wiederholung erleichtern diesen Vorgang, ohne jedoch dafür zwingend notwendig oder hinreichend zu sein.

Der Kurzzeitspeicher ist ein Teil des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis ist neben der kurzzeitigen Speicherung von Informationen auch zuständig für deren Verarbeitung, der Fokussierung der Aufmerksamkeit und für die Verbindung zum Langzeitgedächtnis (*Baddeley, 2001*). Es wird nach dem gängigsten Modell von BADDELEY eingeteilt

in eine übergeordnete, steuernde *zentrale Exekutive*, der drei Subsysteme untergeordnet sind: Die *phonologische Schleife*, die für sprachliche Informationen zuständig ist, der *räumlich-visuelle Notizblock*, zuständig für räumliche und visuelle Informationen, und ein *episodischer Puffer*, der sowohl visuelle als auch phonologische Informationen in „Episoden“ speichert, d.h. beispielsweise Worte in einem Satzgefüge, die wir in deutlich höherer Anzahl speichern können als zusammenhangslose Wörter (*Baddeley, 2001*).

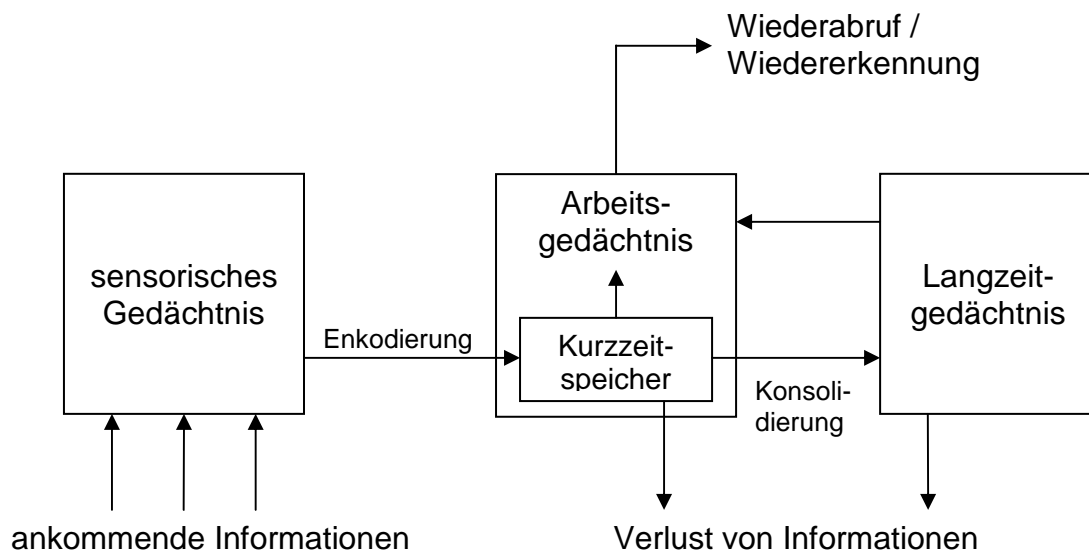


Abb. 1.1: Mehrspeichermodell des menschlichen Gedächtnisses. Modifiziert nach Schmidt et al., 2005

Das Langzeitgedächtnis gliedert sich auf in das *deklarative* (explizite) und das *prozedurale* (implizite, nicht-deklarative) Gedächtnis. Ersteres wiederum wird unterteilt in das semantische Gedächtnis, das Faktenwissen wie Vokabeln, Formeln, etc. beinhaltet, und das episodische Gedächtnis, das persönliche Erlebnisse speichert. Für das Speichern von Informationen in das deklarative Gedächtnis spielt der mediale Temporallappen des Gehirns, bestehend aus dem *Hippocampus* und den angrenzenden Kerngebieten, eine fundamentale Rolle. Läsionen beider Hippocampi führen zu einer anterograden Amnesie, also der Unmöglichkeit neue Informationen zu behalten – selbst über Jahrzehnte hinweg. Dabei sind ausschließlich deklarative Gedächtnisinhalte betroffen, prozedurales Lernen ist weiter möglich. Als entscheidend für das prozedurale Gedächtnis gelten das Kleinhirn und die Basalganglien (*Schmidt et al., 2005*).

Nicht alle Informationen werden jedoch gleich gut vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis übertragen. Insbesondere emotionale Gedächtnisinhalte werden besonders gut konsolidiert – eine Tatsache, die jeder Mensch bereits im eigenen Leben erfahren haben dürfte. Eine

herausragende und spezifische Rolle spielt dabei die *Amygdala* bzw. ihr basolateraler Komplex (BLA), ebenfalls im medialen Temporallappen gelegen (*Cahill et al., 1995; Cahill et al., 1996; Roozendaal et al., 2009*).

1.2 Glucocorticoide und die Gedächtniskonsolidierung

Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die Gabe von Glucocorticoiden (GC) im Tierversuch die Gedächtnisbildung beeinflusst (*Bohus & Lissak, 1968; Kovacs et al., 1977; Flood et al., 1978*). Mittlerweile ist bekannt, dass Glucocorticoide (beim Menschen hauptsächlich das Cortisol, bei der Ratte das Corticosteron) auf die einzelnen Gedächtnisphasen (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf) unterschiedliche Wirkungen haben. Dabei sind spezifische Wirkungen von GC auf die Enkodierung noch nicht gut untersucht, da dieser Vorgang im Versuch nur schlecht vom Beginn der Konsolidierung getrennt werden kann. In vielen Studien wird die Gabe von GC vor der Lernaufgabe vorgenommen, sodass sowohl Enkodierung als auch Konsolidierung durch GC beeinflusst werden, weshalb in der nachfolgenden Betrachtung die Enkodierung und die Konsolidierung zusammengefasst werden.

Im Falle der Gedächtnisenkodierung/-konsolidierung gibt es umfangreiche Belege für eine verbessernde Wirkung der Glucocorticoide, sowohl im Tier- als auch im Humanversuch (*Roozendaal & McGaugh, 1996; Buchanan & Lovallo, 2001; Abercrombie et al., 2003; Cahill et al., 2003; Smeets et al., 2008*). Im Tierversuch scheint diese Verbesserung der Konsolidierung dabei dosisabhängig im Sinne einer umgedrehten U-Kurve zu sein: Sehr niedrige und sehr hohe GC-Spiegel haben einen negativen; moderate GC-Spiegel einen positiven Effekt auf die Gedächtniskonsolidierung (*Roozendaal et al., 1999; de Quervain et al., 2009*). Auch in Humanversuchen, in denen den Probanden entweder exogen Cortisol zugeführt wurde oder sie einem Stressor ausgesetzt waren, beobachtete man ähnliche Effekte einer umgekehrten U-Funktion (*Beckwith et al., 1986; Abercrombie et al., 2003*). Außerdem zeigte sich, dass die Emotionalität der Gedächtnisinhalte eine wichtige Rolle für die GC-abhängige Gedächtnismodulation spielt. Bei erhöhten Cortisolspiegeln verbesserte sich die Gedächtnisenkodierung/-konsolidierung nur von emotionalen Gedächtnisinhalten (*Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003; Kuhlmann & Wolf, 2006; Smeets et al., 2008*), neutrale Inhalte waren unbeeinflusst (*de Quervain et al., 2000; Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003*) oder wurden schlechter konsolidiert (*Kuhlmann & Wolf, 2006*). Dies wurde in den zitierten Studien nur für deklarative Gedächtnisinhalte untersucht, also solchen, deren Konsolidierung hippocampusabhängig stattfindet. Im Tierversuch

such findet man die beschriebenen Effekte auch für das prozedurale Gedächtnis (*Roozendaal et al., 2006a; de Quervain et al., 2009*), außerdem scheint der gedächtnismodulatorische Einfluss auch im Tierversuch essentiell vom Grad der emotionalen Erregung abzuhängen (*Okuda et al., 2004; de Quervain et al., 2009*).

Wie in Kap 1.1 bereits erwähnt spielt die Amygdala eine entscheidende Rolle bei der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte. Emotionale Ereignisse, die eine stressbedingte Freisetzung von Glucocorticoiden hervorrufen, aktivieren auch die Amygdala (*Pelletier et al., 2005; de Quervain et al., 2009*). Es gibt außerdem starke Hinweise darauf, dass emotionale Erregung und daraus resultierende Aktivität der Amygdala zwingend notwendig für die gedächtnismodulatorischen Effekte der Glucocorticoide ist (*Okuda et al., 2004; Roozendaal et al., 2009*). Konsequenterweise beobachtet man bei Läsionen der Amygdala, bzw. genauer gesagt ihres basolateralen Komplexes (BLA), keine gedächtnismodulatorischen Effekte von GC mehr (*Roozendaal & McGaugh, 1996; Roozendaal et al., 2009*).

Auf Neurotransmitterebene scheint dabei das Noradrenalin im BLA eine essentielle Rolle zu spielen. Im Tierversuch verhindert die Gabe des β -Blockers Propranolol die Wirkungen von GC auf das Gedächtnis (*de Quervain et al., 2009; Roozendaal et al., 2009*) – umgekehrt bewirkt die Gabe von Yohimbin, das über eine α_2 -Blockade den Noradrenalin Spiegel im Gehirn anhebt, in an die Versuchsumgebung habituierten Ratten, also solchen, die (modellhaft) nicht emotional erregt sind und bei denen daher auch keine GC-Wirkung gezeigt werden konnte, genau dieselben GC-Effekte auf das Gedächtnis wie bei nicht-habituierten Ratten (*Roozendaal et al., 2006b*).

1.3 Glucocorticoide und der Gedächtnisabruf

Im Unterschied zur Gedächtniskonsolidierung findet man beim Gedächtnisabruf einen negativen Effekt der Glucocorticoide. Zahlreiche Tier- und Humanstudien beobachteten eine Verschlechterung des freien Abrufs von gelernten Inhalten, wenn entweder exogen Cortisol zugeführt oder eine Stresssituation herbeigeführt wird (*de Quervain et al., 2000; de Quervain et al., 2003; Domes et al., 2005; Elzinga et al., 2005; Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b; Buchanan et al., 2006; Buchanan & Tranel, 2008; de Quervain et al., 2009*). Einige Studien stellten dabei auch für die GC-Wirkung auf den Gedächtnisabruf einen nichtlinearen Zusammenhang fest und die Hypothese einer auch für den Abruf geltenden umgekehrt-U-förmigen Dosis-Wirkungsbeziehung auf (*Lupien et al., 2002; Domes et al., 2005; Rimmele et al., 2010*).

Wie bei der Gedächtniskodierung/-konsolidierung gibt es auch beim Gedächtnisabruf deutliche Hinweise darauf, dass die Wirkung der Glucocorticoide emotionsabhängig ist: Einige Studien beobachteten, dass der Abruf von emotionalen Inhalten unter erhöhten GC-Spiegeln stärker verschlechtert war als der von neutralen (*Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b; de Quervain et al., 2007; Buchanan & Tranel, 2008; Smeets et al., 2008*). Analog zur Gedächtniskonsolidierung scheint dies auch beim Gedächtnisabruf von der Wirkung des Noradrenalins im Gehirn abzuhängen. Sowohl im Tier- als auch im Humanversuch verhindert die Gabe des β -Blockers Propranolol die Verschlechterung des Gedächtnisabrufs durch Glucocorticoide (*Roozendaal et al., 2004a; de Quervain et al., 2007*), auch scheint die Aktivität der Amygdala ebenso wie bei der Konsolidierung entscheidend für die GC-Wirkungen zu sein (*de Quervain et al., 2009; Roozendaal et al., 2009*).

Extrem niedrige Cortisolkonzentrationen scheinen ebenfalls den Gedächtnisabruf zu verschlechtern: Rimmele et al. (2010) blockierten den morgendlichen Cortisolanstieg (s.a. Kap. 1.5) durch Gabe von Metyrapon und erhielten nicht wie erwartet eine Verbesserung der Abrufleistung, sondern eine Verschlechterung sowohl von emotionalen als auch von neutralen Inhalten. Sie fanden damit weitere Hinweise für eine umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung der GC-Effekte und erklärten dies mit einer veränderten Rezeptorbesetzung im Gehirn, genauer gesagt einer Unterbesetzung des Mineralocorticoidrezeptors.

1.4 Glucocorticoid-Rezeptoren im Gehirn

Glucocorticoide sind sehr lipophile Substanzen und können daher die Blut-Hirn-Schranke passieren. Im Gehirn selbst, wie auch in anderen Geweben, binden sie an zwei intrazelluläre Rezeptoren: den Mineralocorticoidrezeptor (MR) und den Glucocorticoidrezeptor (GR), die beide als ligandengesteuerte Transkriptionsfaktoren dienen. Der MR hat dabei eine etwa 6-10fach höhere Affinität zum natürlichen Liganden Cortisol bzw. Corticosteron als der GR (*Reul & de Kloet, 1985; Joels et al., 2008*) – eine Tatsache, die aufgrund der Namensgebung *Mineralocorticoidrezeptor* auf den ersten Blick verwundert. Die schon wesentlich länger bekannte Rolle des MR bei der Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes führte zu dieser Bezeichnung, jedoch führt in extracerebralen Geweben wie dem Nierenepithel die Aktivität der 11β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die ausschließlich Gluco- und nicht Mineralocorticoide inaktiviert, dazu, dass sich der MR beispielsweise in der Niere relativ spezifisch für Mineralocorticoide wie Aldosteron (beim Menschen) verhält. Im Gehirn wird dieses Enzym jedoch nicht exprimiert (*Joels et al., 2008*).

Selbst unter Ruhebedingungen sind 90% aller intrazellulären MRs aktiviert, bei durch Stresssituationen hervorgerufenen GC-Anstiegen praktisch 100% (*Reul & de Kloet, 1985*). Die Funktion dieses Rezeptors ist momentan noch unklar. Oitzl & de Kloet (1992) vermuten, dass der intrazelluläre MR eine Rolle bei der Interpretation von Umweltsituationen und der Auswahl der richtigen Reaktion spielt. Joels et al. (2008) postulierten, dass der intrazelluläre MR für die Aufrechterhaltung der neuronalen Aktivität zuständig zu sein scheint und das Ausmaß der Stressantwort festlegt. Für akute gedächtnismodulatorische Einflüsse käme dieser Rezeptor aufgrund seiner praktisch ständigen Aktivierung eher nicht in Frage. Kalman & Spencer (2002) beobachteten, dass nach der Bindung eines Liganden an den MR dieser deutlich schneller abgebaut wird als der GR, und dass bei Fehlen eines Liganden der MR schneller hochreguliert wird. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist allerdings noch nicht bekannt.

Otte et al. (2007) beobachteten im Humanversuch eine Verschlechterung des Abrufs von visuell-räumlichen Gedächtnisinhalten und der Aufmerksamkeit unter der Blockade des MR mittels Spironolacton. Rimmele et al. (2010) senkten den Cortisolspiegel so weit, dass auch die MR-Aktivität deutlich herabgesetzt gewesen sein dürfte, und fanden ebenfalls eine Verschlechterung des Gedächtnisabrufs sowohl von emotionalen, als auch von neutralen Inhalten. Diese Beobachtungen stützen die These, dass der MR für eine intakte Gedächtnisfunktion notwendig sein und durch eine Unterbesetzung oder Blockade des MR eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung resultieren könnte.

Der intrazelluläre GR ist bei niedrigen GC-Spiegeln, beispielsweise in der Nacht, praktisch nicht aktiviert, beim physiologischen GC-Anstieg in den Morgenstunden oder durch stressbedingte Ausschüttung ist er jedoch zu etwa 50% aktiv (*Reul & de Kloet, 1985*). Er scheint bei der Vermittlung von GC-Effekten auf das Gedächtnis eine wichtige Rolle zu spielen. Spezifische GR-Agonisten rufen ebenso wie systemisch applizierte Glucocorticoide eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung (*Roozendaal, 2000*) sowie eine Verschlechterung des Gedächtnisabrufs hervor (*Roozendaal et al., 2003; Roozendaal et al., 2004*). GR-Antagonisten verschlechtern die Konsolidierung (*Oitzl & de Kloet, 1992; Roozendaal et al., 1996*). Damit ergibt sich der Eindruck, dass der GR der wichtigere Rezeptor in der Vermittlung von GC-Effekten auf das Gedächtnis sein könnte. Dies scheint jedoch nicht uneingeschränkt richtig zu sein. Khaksari et al. (2007) konnten im Tierversuch beobachten, dass die durch exogen zugeführte Glucocorticoide ausgelöste Verschlechterung des Gedächtnisabrufs unter der Blockade des MR mittels Spironolacton wegfiel – wohingegen eine GR-Blockade mit Mifepriston (RU 486) diesen Effekt nicht zeigte. Interessan-

terweise wurde durch die Blockierung der Proteinsynthese mit Anisomycin die GC-Wirkung nicht beeinträchtigt – was bedeutet, dass die beobachteten Effekte nicht auf die als Transkriptionsfaktoren wirkenden intrazellulären GC-Rezeptoren zurückzuführen wären, sondern eine nicht-genomische Vermittlung eines membranständigen und über eine Signalkaskade wirkenden MR ursächlich wäre.

Auch Karst et al. (2005) vermuten, dass ein membranständiger MR existiert, der über einen schnellen, nicht-genomischen Weg GC-Effekte auf neuronale Zellen vermittelt. Sie beobachteten, dass die Glutamat-Freisetzungswahrscheinlichkeit hippocampaler CA1-Zellen unter GC-Einfluss steigt, dass dieser Effekt sich innerhalb von Minuten einstellt, was nur schwer vereinbar mit der Hypothese einer genomischen und damit über Proteinsynthese vermittelten Reaktion ist, und dass der gleiche Effekt durch ein Konjugat von Corticosteron mit bovinem Serumalbumin (BSA), das die Plasmamembran nicht durchdringen kann, ausgelöst werden kann. Darüber hinaus zeigten großhirnspezifische MR-Knockout-Mäuse diese GC-vermittelte Eigenschaft nicht. Interessanterweise waren zum Auslösen der beobachteten Wirkung GC-Konzentrationen erforderlich, die zehnmal höher sind als die, die den intrazellulären MR aktivieren – praktisch weist er damit also eine ähnliche Affinität wie der intrazelluläre GR auf. Damit scheint der membranständige MR, so er denn wirklich existiert, nicht wie der intrazelluläre MR nahezu ständig aktiviert zu sein, sondern erst bei höheren GC-Konzentrationen eine vermehrte Aktivität zu zeigen; er könnte also durchaus bei der Vermittlung von akuten GC-Effekten signifikante Bedeutung aufweisen.

Darüber hinaus scheint außerdem auch ein membranständiger GR zu existieren, der allerdings im Gegensatz zum membranständigen MR eher inhibitorisch auf das ihn exprimierende Neuron wirkt (*Di et al., 2003; Joels et al., 2008; Prager & Johnson, 2009*). Seine Funktion ist ebenfalls noch nicht abschließend geklärt.

Es gibt also starke Hinweise darauf, dass neben den bekannten hochaffinen intrazellulären MR und niedrigaffinen intrazellulären GR auch ein niedrigaffiner membranständiger MR und ein niedrigaffiner membranständiger GR existieren. Welcher Rezeptor nun welche gedächtnismodulatorische Funktion ausübt, ist noch recht unklar. Die momentane Studienlage legt eine Beteiligung der membranständigen MRs und GRs für akute, innerhalb von Minuten einsetzende Reaktionen und der intrazellulären GRs und MRs für länger anhaltende, aber erst nach Stunden einsetzende Reaktionen nahe. Möglicherweise ist auch eine Kombination der Aktivitäten der Rezeptoren von Bedeutung.

1.5 Das Glucocorticoid-Tagesprofil

Glucocorticoide werden in der Nebennierenrinde produziert und, gesteuert vom sog. adrenocorticotropen Hormon (ACTH), an die Blutbahn abgegeben. Das ACTH wiederum wird in der Hypophyse ausgeschüttet, die ihrerseits vom Hypothalamus mittels CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) gesteuert wird. Die vom jeweils nachgeordneten Zentrum ausgeschütteten Hormone wirken dabei auf die übergeordnete Instanz im Sinne einer negativen Rückkopplung zurück – das bedeutet, dass beispielsweise die freigesetzten Glucocorticoide die weitere Freisetzung von CRH und ACTH hemmen. Dieser Regelkreislauf wird Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) genannt.

Die Ausschüttung von Glucocorticoiden ist dabei nicht über den gesamten Tag verteilt gleich, sondern unterliegt einem starken circadianen Rhythmus. Die höchsten GC-Konzentrationen finden sich am frühen Vormittag zwischen 7 und 8 Uhr, die niedrigsten in der Nacht zwischen 0 und 2 Uhr, wobei dies abhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus des Individuums ist (*Weitzman et al., 1971; Gallagher et al., 1973; Born et al., 1999*). Zusätzlich zur circadianen Rhythmik tragen auch äußere Einflüsse zur Aktivierung der HHN-Achse und damit zur Ausschüttung von Glucocorticoiden bei. Stresssituationen sind ein solches Beispiel, aber auch das Geweckt-werden bzw. Aufwachen selbst führt zu einem starken GC-Anstieg, der den ohnehin stattfindenden morgendlichen Anstieg noch verstärkt (*Born et al., 1999; Wilhelm et al., 2007*). Die somit in den Morgenstunden vorliegenden GC-Konzentrationen sind vergleichbar mit denen in einer milden psychosozialen Stresssituation (*Kuhlmann et al., 2005b; Wilhelm et al., 2007; Buchanan & Tranel, 2008*).

1.6 Zielsetzung

Wie oben beschrieben führen sowohl erhöhte als auch extrem niedrige Cortisolkonzentrationen im Humanversuch zu einem schlechteren Wiederabruf von zuvor gelernten Gedächtnisinhalten, wobei noch nicht klar ist, ob und inwieweit der Mineralocorticoidrezeptor für diesen Effekt von Relevanz ist. In der vorliegenden Arbeit soll dies untersucht werden, indem beim morgendlichen Cortisolanstieg der MR durch Gabe eines spezifischen MR-Antagonisten (Spironolacton) geblockt wird. Die physiologisch hohen Cortisolkonzentrationen am Morgen dienen dabei als Modell für Situationen mit erhöhten GC-Spiegeln, sodass kein Cortisol exogen zugeführt werden muss. Durch die hohe Affinität des intrazellulären MR ist es eher unwahrscheinlich, dass er an der Vermittlung einer Cortisolerhöhung auf die Gedächtnisleistung beteiligt ist – falls doch, so müsste durch seine Blockade eine **Verbesserung** des Gedächtnisabrufs resultieren. Der wahrscheinlichere Fall

ist aber, dass eine gewisse MR-Aktivität für eine gute Gedächtnisabrufleistung notwendig ist und der Entzug dieser Aktivität zu einer **Verschlechterung** des Gedächtnisabrufs führt. Dies soll in dieser Arbeit experimentell überprüft werden.

In der Literatur ist außerdem eine starke Selektivität der GC-Wirkung auf emotionale Gedächtnisinhalte beschrieben – daher soll auch hier zwischen emotionalen und neutralen Gedächtnisinhalten unterschieden werden.

Der Studie liegen also folgende Hypothesen zugrunde:

- Die hohen Cortisolkonzentrationen am Morgen verschlechtern den Gedächtnisabruf
- Der Entzug der MR-Aktivität durch Blockade des Rezeptors mit einem spezifischen Antagonisten führt zu einer **Verschlechterung** des Gedächtnisabrufs.
- Emotionale Gedächtnisinhalte werden besser erinnert als neutrale
- Emotionale Gedächtnisinhalte sind anfälliger für GC-Effekte

2. Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

An der vorliegenden Studie nahmen 16 gesunde, junge Männer aus der Hansestadt Lübeck und der näheren Umgebung als Probanden teil. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren: Alter zwischen 18 und 30 Jahren (Mittelwert aller 16 Probanden \pm SD: 21,2 Jahre \pm 2,29), Nichtraucher, keine Nacharbeit in den letzten 6 Wochen, sowie Normalgewichtigkeit, d.h. Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 25 kg/m². Frauen waren prinzipiell von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, um einen möglichen Einfluss zyklusabhängiger Hormonschwankungen auf die Ergebnisse auszuschließen. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie und über das Medikament Spironolacton aufgeklärt, erteilten schriftlich ihr Einverständnis und erhielten eine Aufwandsentschädigung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

Als Ausschlusskriterien galten aktuelle Drogen- oder Medikamenteneinnahme und das Vorliegen einer akuten oder chronischen Erkrankung. Vor der Teilnahme an der Studie wurden die Probanden nach ihrem Gesundheitszustand und Hinweisen auf das Vorliegen einer kardialen, vaskulären, endokrinologischen, neurologischen, psychiatrischen oder sonstigen Erkrankung befragt, sowie eine körperliche und laborchemische Untersuchung durchgeführt. Letztere bestand aus folgenden Laborparametern:

- Blutbild und Differentialblutbild
- Na⁺-, K⁺-, Ca²⁺-Konzentration im Plasma
- Creatinin- und Bilirubinkonzentration im Plasma
- Aktivität der Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und γ -Glutamyl-Transferase (GGT) im Plasma
- Konzentration des C-reaktiven Proteins im Plasma und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) im Serum
- Thromboplastinzeit („Quickwert“) und partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- Standard Urin-Teststäbchenuntersuchung zum Ausschluss eines nephritischen oder nephrotischen Syndroms sowie eines Harnwegsinfektes

Um die Probanden an die experimentellen Bedingungen im Schlaflabor zu gewöhnen, wurde im Vorfeld eine Eingewöhnungsnacht durchgeführt, bei der alle für die polysomno-

graphische Aufzeichnung nötigen Elektroden aufgeklebt und eine Venenverweilkanüle gelegt wurde.

Für die Dauer der Studie wurden die Probanden angewiesen, einen geregelten Schlafrythmus einzuhalten, am Versuchstag spätestens um 8 Uhr aufzustehen und an den Versuchstagen keinen Alkohol und nach 12 Uhr mittags keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen.

2.2 Studiendesign und Versuchsablauf

Die Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit within-subject-Design konzipiert, was bedeutet, dass jeder Versuchsteilnehmer an zwei Lernvormittagen und zwei Experimentalnächten mit anschließendem Gedächtnisabruf in den Morgenstunden teilnahm und dabei einmal Placebo und einmal Verum erhielt. Der zeitliche Ablauf ist in Abb. 2.1 skizziert.

Tag 1	Nacht 1	Tag 2	Nacht 2	Tag 3	Nacht 3	Tag 4	Pause	Tag 15	Nacht 15	Tag 16	Nacht 16	Tag 17	Nacht 17	Tag 18	
Lernmorgen 1 mit Sofortabruf 1				Experimentalnacht 1 mit Spätabruf 1				Lernmorgen 2 mit Sofortabruf 2				Experimentalnacht 2 mit Spätabruf 2			

Abb. 2.1: zeitlicher Ablauf der Studie

Zwischen dem ersten Spätabruf am Morgen nach der Experimentalnacht und dem zweiten Lernvormittag lag eine Pause von 11 Tagen, um eine Beeinflussung der zweiten Experimentalphase durch die vorausgegangene zu vermeiden.

2.2.1 Ablauf eines Lernvormittags

Der Lernvormittag dauerte von 8:00 bis etwa 10:00 Uhr, abhängig von der Geschwindigkeit, mit der die Probanden die Aufgaben bearbeiteten. Die Probanden fanden sich um 8:00 Uhr im Institut für Neuroendokrinologie ein und wurden in einen Experimentalraum gebracht, in dem sie für die Dauer der Experimente alleine waren. Die Räume waren schallisoliert, sodass eine Störung durch Lärm, Stimmen oder ähnliches möglichst gering gehalten wurde. Fünf Minuten nach der Ankunft wurde dann als erstes der Zahlennachsprech-Test des HAWIE-R, der das Arbeitsgedächtnis untersucht, durchgeführt, gefolgt vom ersten Kontrollblock aus drei psychologischen Tests, die die Aufmerksamkeit und momentane

Befindlichkeit der Probanden untersuchen. Zur näheren Beschreibung der Tests siehe Kap. 2.3.3.

Nach diesem Kontrollblock folgte die eigentliche Lernaufgabe. Die Probanden mussten sich zwei Texte, einen emotionalen und einen neutralen, sowie 50 emotionale und 50 neutrale Bilder einprägen. Für das Durchlesen bzw. Einprägen jedes Textes hatten die Probanden jeweils genau vier Minuten Zeit. Für nähere Informationen zu den Texten siehe Kap. 2.3.1.

Zwischen den beiden Lerntexten wurden den Probanden je 50 emotionale und 50 neutrale Bilder gezeigt, die dem *International Affective Picture System* (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2005; näheres siehe Kap. 2.3.2) entnommen wurden.

Nach den Lerntexten und nach jedem Bild wurden die Probanden außerdem gebeten, ihre aktuelle Befindlichkeit anhand eines *Self-Assessment-Manikin* (SAM; Bradley et al., 1992, s. Abb. 2.2) anzugeben. Bei den Bildern geschah dies direkt im Anschluss an die Präsentation des jeweiligen Fotos.

Nach dem Lernen folgte der zweite Kontrollblock, der die gleichen Tests enthielt wie der erste Kontrollblock, mit dem Unterschied, dass der d2-Aufmerksamkeitstest in einer verkürzten Form durchgeführt wurde, d.h. die Probanden mussten nur 7 von 14 Zeilen bearbeiten (näheres siehe Kap. 2.3.3).

Danach wurden zuerst die gelernten Texte und dann die Bilder abgefragt. Die Probanden mussten auf leere Papierbögen die Texte so genau wie möglich und die Bilder so detailliert wie möglich und in möglichst großer Anzahl wiedergeben. Für diese Erinnerungsaufgabe konnten die Probanden sich so lange Zeit lassen, wie nötig. Dieser Abruf der gelernten Texte und Bilder wird im Folgenden als *Sofortabruf* bezeichnet.

Nach Absolvieren dieser Aufgabe wurden die Probanden nach Hause entlassen.

Uhrzeit	durchgeführte Aktion
08:00 Uhr	Ankunft des Probanden
08:05 Uhr	Zahlennachsprech-Test des HAWIE-R
08:10 Uhr	Kontrollblock 1
08:30 Uhr	Puffertext 1
08:34 Uhr	Experimentaltext 1, anschließend SAM
08:40 Uhr	IAPS-Bilder

09:00 Uhr	Experimentaltext 2, anschließend SAM
09:05 Uhr	Puffertext 2
09:09 Uhr	Kontrollblock 2
09:20 Uhr	Abruf der Texte
danach	Abruf der Bilder
gegen 10:00 Uhr	Ende des Lernvormittags

Tab. 2.1: zeitliche Übersicht über den Ablauf eines Lernvormittags

2.2.2. Ablauf einer Experimentalnacht

Eine Experimentalnacht dauerte von 21:30 Uhr bis ungefähr 10 Uhr am nächsten Morgen. Die Probanden fanden sich um 21:30 Uhr im Institut für Neuroendokrinologie ein und wurden in denselben Experimentalraum gebracht, in dem sie die Lernaufgaben bearbeitet hatten. Nachdem sie sich eingerichtet hatten, wurden die Elektroden für die polysomnographische Aufzeichnung aufgeklebt und eine Venenverweilkanüle (BD AdsytePro™, 18G, Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien) gelegt. An die Venenverweilkanüle wurde mittels eines kliniküblichen Infusionssystems (Alaris® Infusionsleitung 15µm Filter, Cardinal Health, Rolle, Schweiz) eine 0,9%ige NaCl-Infusion (Natriumchlorid-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie, Berlin) angeschlossen und langsam, d.h. ca. 50-70 ml pro Stunde, infundiert, um die Thrombosierung der Kanüle zu verhindern. Um 22:30 Uhr wurde die erste Blutentnahme durchgeführt und bis 10 Uhr am nächsten Morgen in halbstündlichen Abständen fortgesetzt. Die Blutentnahmen konnten durch den angeschlossenen Verlängerungsschlauch (Combidyn® Druckschlauch, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) vom Vorzimmer aus durchgeführt werden, ohne die Probanden dafür aufwecken zu müssen.

Um 23 Uhr erfolgte dann die erste Gabe einer 200mg Spironolacton- oder Placebokapsel, danach wurde das Licht ausgeschaltet und die Probanden konnten einschlafen.

Um 4 Uhr morgens wurden die Probanden für eine weitere Gabe von 200mg Spironolacton oder Placebo kurz geweckt, unmittelbar danach konnten die Probanden weiterschlafen. Die Zuteilung von Placebo und Verum (400mg Spironolacton) auf die zwei Experimentalnächte wurde von einer nicht an der Studie beteiligten Person über die Probanden balanciert.

Um 7 Uhr morgens wurden die Probanden geweckt. Falls sie sich jedoch um 7 Uhr in einer REM- oder Tiefschlafphase befanden, wurde bis zum Ende dieser Phase gewartet, spätestens jedoch um 7:15 Uhr geweckt. Anschließend folgte der den Probanden bereits vom Lernmorgen bekannte Kontrollblock aus Aufmerksamkeits- und Befindlichkeitstests. Etwa

45 Minuten nach dem Aufwecken, zum Zeitpunkt der hohen morgendlichen Cortisolkonzentration, wurden die Texte und Bilder, die die Probanden am jeweiligen Lernmorgen zuvor gelernt hatten, erneut abgefragt. Hierzu wurden den Probanden, wie bereits am Lernmorgen, leere Papierbögen zusammen mit der Anweisung, die Texte so genau wie möglich und die Bilder so detailliert und in so großer Anzahl wie möglich aufzuschreiben, gereicht. Dieser Abruf der gelernten Inhalte wird im Folgenden als *Spätabruf* bezeichnet. Auch hier wurden Texte und Bilder getrennt abgerufen, also zuerst die Texte, dann die Bilder.

Zwischen dem Text- und Bilderabruf wurde die Wiedererkennung der Texte und nach dem Bilderabruf die Wiedererkennung der Bilder untersucht. Für das genaue Vorgehen siehe Kap. 2.3.4.

Im Anschluss daran, um etwa 9:15 – 9:30 Uhr erfolgte der Sternberg-Test für das Arbeitsgedächtnis, gefolgt von einer erneuten Durchführung des Zahlennachsprech-Tests des HAWIE-R. Danach wurden die Probanden gebeten, eventuell aufgetretene Nebenwirkungen anzugeben und einzuschätzen, ob sie Placebo oder Spironolacton erhalten hätten. Anschließend durften sie nach Hause gehen.

Uhrzeit	durchgeführte Aktion
21:30 Uhr	Ankunft des Probanden
anschließend	Befestigung der Elektroden, Legen der Venenverweilkanüle
22:30 Uhr	Beginn der halbstündlichen Blutabnahmen
23:00 Uhr	Erste Gabe von Placebo bzw. Verum und „Licht aus“
04:00 Uhr	Zweite Gabe von Placebo bzw. Verum
sofort danach	„Licht aus“
07:00 Uhr	Wecken, Entfernen der Elektroden
ca. 07:20 Uhr	Kontrollblock
07:45 Uhr	freier Gedächtnisabruf der Texte
danach	Wiedererkennung der Texte
ca. 8:15 – 8:30 Uhr	freier Gedächtnisabruf der Bilder
danach	Wiedererkennung der Bilder
ca. 9:15 – 9:30 Uhr	Sternberg-Test des Arbeitsgedächtnisses
danach	Zahlennachsprech-Test des HAWIE-R
ca. 10:00 Uhr	Ende der Experimentalnacht

Tab. 2.2: zeitliche Übersicht über den Ablauf einer Experimentalnacht

2.3 Material

2.3.1 Emotionale und neutrale Texte

Um die Auswirkungen der MR-Blockade auf den Abruf und die Wiedererkennung von deklarativen Gedächtnisinhalten zu untersuchen und um zwischen emotionalen und neutralen Inhalten differenzieren zu können, wurden standardisierte, deutschsprachige Texte verwendet (*Schürer-Necker, 1994*). Zwei emotionale („Querschnittlähmung“ und „Kindermord“) und zwei neutrale („Mode“ und „Bronzeguss“) Texte wurden als Lerntexte ausgewählt, sowie vier weitere neutrale Texte, die als Puffertexte vor dem ersten bzw. nach dem letzten Lerntext den Probanden vorgelegt wurden um Primacy-Recency-Effekte zu vermindern. Beim Puffertext wurden die Probanden instruiert, sich den Text aufmerksam durchzulesen; beim Lerntext wurde ihnen zusätzlich die Instruktion gegeben, sich den Text so genau und detailliert wie möglich einzuprägen, da später eine Gedächtnisabfrage zum Text erfolgen würde. Für das Durchlesen bzw. Einprägen jedes Textes hatten die Probanden jeweils genau vier Minuten Zeit. Die Validität der Einteilung in emotionale und neutrale Texte wurde in vorausgegangenen Studien bestätigt (*Schürer-Necker, 1994; Wagner, Gais & Born, 2001; Wagner et al, 2005*).

Jeder Proband erhielt jeweils einen emotionalen und einen neutralen Lerntext pro Lernmorgen, die Reihenfolge der Texte, inklusive der Puffertexte, wurde von einer neutralen, nicht an der Studie beteiligten Person über die Probanden und die Medikation balanciert.

Im Text „**Querschnittlähmung**“ beschreibt ein Querschnittgelähmter in drastischen Worten seine Situation und berichtet über seine Probleme, insbesondere über die Unfähigkeit, seine Ausscheidungen zu kontrollieren und mit seiner Partnerin sexuell zu verkehren. Der Text „**Kindermord**“ schildert detailliert den Ablauf der Taten eines Kindermörders sowie dessen perverse Motivation.

Der neutrale Text „**Mode**“ handelt von neuen Trends, die auf einer Modenschau vorgestellt werden und beschreibt ausführlich das Aussehen und Material der vorgeführten Kleidungsstücke. Im Text „**Bronzeguss**“ wird die Herstellung einer Figur aus Bronze, inklusive vieler Zwischenschritte, beschrieben. Sowohl die emotionalen, als auch die neutralen Texte stimmen annähernd in ihrer Länge überein (201-255 Wörter).

2.3.2 IAPS-Bilder

Die Bilder, die in dieser Studie verwendet wurden, wurden dem *International Affective Picture System* (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2005) entnommen. Es wurden 100 emotionale und 100 neutrale Bilder ausgewählt. Die emotionalen Bilder zeigten beispielsweise verstümmelte menschliche Körperteile, verwundete Menschen, Feuer, Spinnen/Kakerlaken, halbverweste Tierkadaver, zerstörte Gebäude, nachgestellte Gewaltszenen und ähnliches. Die neutralen Bilder zeigten beispielsweise neutrale Gesichter, Autobahnen, Naturfotografien, et cetera.

Die 100 emotionalen und 100 neutralen Bilder wurden in zwei Versionen mit je 50 emotionalen und 50 neutralen Bildern aufgeteilt. Die Probanden bekamen mittels eines Computerprogramms an einem Lernmorgen alle Bilder einer Version in zufälliger Reihenfolge gezeigt. Die Versionen wurden über die Probanden und die Medikation balanciert.

Jedes Bild wurde dem Probanden genau vier Sekunden gezeigt, direkt im Anschluss an jedes Bild wurde der Proband aufgefordert, anhand eines auf dem Computerbildschirm angezeigten SAM seine aktuelle Stimmung und Erregung anzugeben (s.a. Kap. 2.3.3).

2.3.3 Psychologische Kontrolltests

Arbeitsgedächtnis: Zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses wurde der **Zahlen-nachsprech-Test** des *Hamburg Wechsler Intelligenztestes für Erwachsene* in seiner *revidierten Fassung* (HAWIE-R; Tewes., 1991) gewählt. Dieser Test besteht aus 7 Ziffernreihen, deren Zifferanzahl mit jeder Reihe um 1 zunimmt. Dem Probanden wird eine Ziffernreihe vorgelesen und er muss diese im ersten Durchgang in der gleichen Reihenfolge nachsprechen. Im zweiten Durchgang werden wieder Ziffernreihen, allerdings aus anderen Ziffern bestehend, vorgelesen, der Proband muss diese dann in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Versagt der Proband zwei Mal bei derselben Ziffernreihe, ist der Durchgang beendet.

Darüber hinaus wurde das Arbeitsgedächtnis mithilfe des **Sternberg-Tests** (Sternberg, 1966; Lupien et al., 1999) gegen Ende des Spätabrufs untersucht. Bei diesem Test sahen die Probanden genau eine Sekunde lang je nach Durchgang einen bis vier Großbuchstaben, gefolgt von einer Pause von 750ms, in der die Probanden die Buchstaben „behalten“ mussten. Dann erschienen wiederum einer bis vier Großbuchstaben auf dem Bildschirm und die Probanden mussten angeben, ob einer der vorher gesehenen Buchstaben wiederum vorkam oder nicht. Es wurde höchstens einer der zuvor gesehenen Buchstaben erneut gezeigt. Die Anzahl der zu behaltenden Buchstaben und die Anzahl der Vergleichsbuchstaben wurden

nach jedem Durchgang, bestehend aus 20 Buchstabenpräsentationen, erhöht. Der Vergleichsaufwand entwickelte sich dadurch von 2 (ein zu behaltender Buchstabe auf zwei Vergleichsbuchstaben bzw. zwei zu behaltende Buchstaben auf einen Vergleichsbuchstaben) zu max. 16 Buchstabenpaare (vier zu behaltende Buchstaben auf vier Vergleichsbuchstaben). Gemessen wurde die Zeit, die die Probanden für die Antwort (Buchstabe vorher bereits gesehen oder nicht) benötigten, wobei falsche Antworten nicht gewertet wurden.

Um die *Wachheit und Befindlichkeit* zu untersuchen, wurden der *positive and negative affect schedule* (PANAS; Watson & Clark, 1988) in einer deutschen Übersetzung und das *self assessment manikin* (SAM; Bradley et al., 1992) eingesetzt.

Der PANAS besteht aus 10 positiven und 10 negativen Items mit fünfstufiger Antwortskala, die die Stimmung, Wachheit und Befindlichkeit abfragen. Die Probanden werden angewiesen, für jedes Item den Wert anzukreuzen, der ihrer momentanen Befindlichkeit am ehesten entspricht.

Der SAM ist ein sprachfreier, grafischer Test der aktuellen emotionalen Befindlichkeit, der zwei Dimensionen untersucht: Die Valenz und die Erregung. Der Test sieht wie folgt aus:

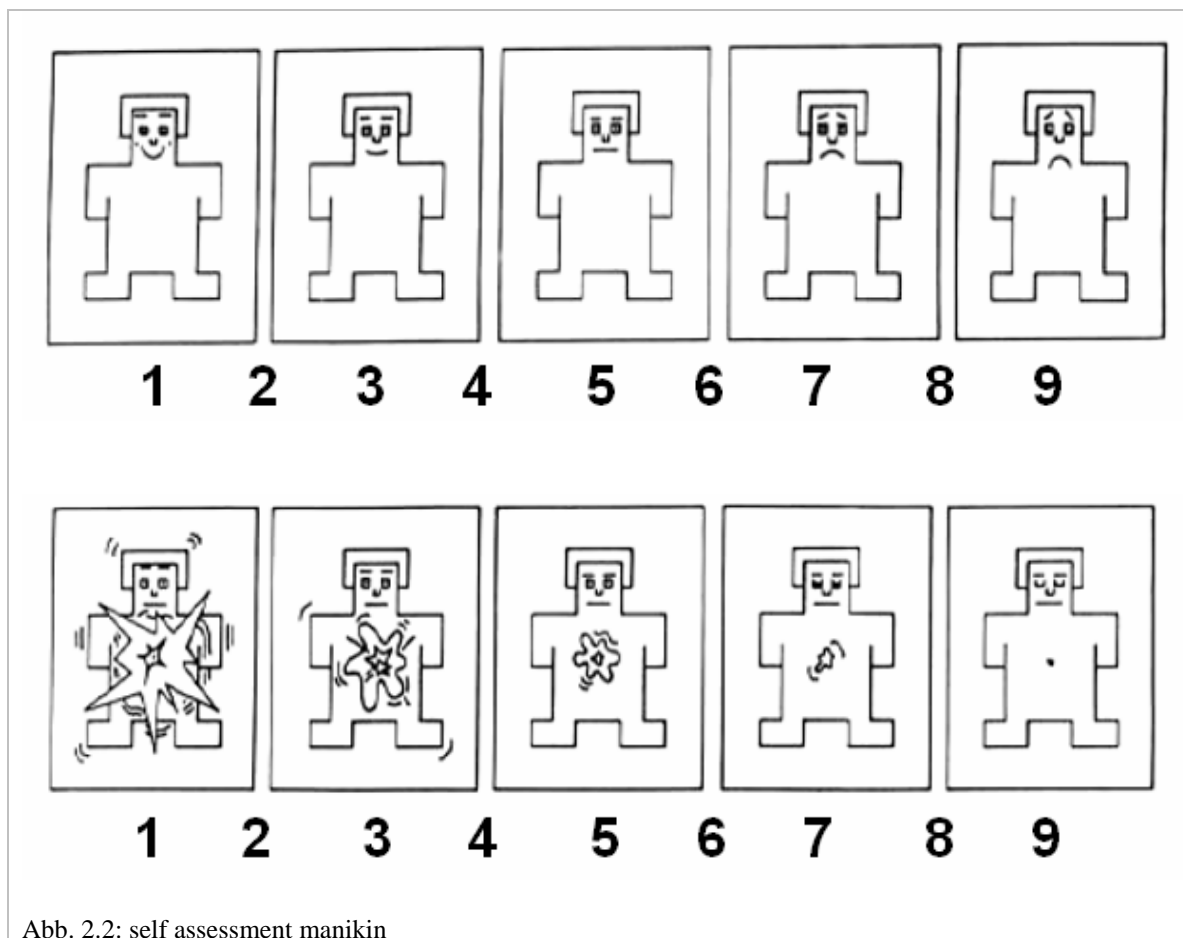


Abb. 2.2: self assessment manikin

Die in der oberen Zeile abgebildeten Männchen stellen die Abstufungen für die Valenz, die in der unteren Zeile die für die Erregung dar. Die Probanden wurden angewiesen, jeweils die Zahl unter dem Männchen, das am besten ihre aktuelle Stimmungslage widerspiegelt, anzukreuzen. Bei Zwischenabstufungen sollten die Zahlen zwischen zwei Männchen angekreuzt werden. Eine angekreuzte 1 bei der Valenz würde also bedeuten, dass der Proband sich sehr zufrieden fühlt, eine 9 dementsprechend sehr große Trauer oder eine angekreuzte 1 bei der Erregung würde bedeuten, dass sich der Proband sehr stark in Erregung versetzt fühlt.

Aufmerksamkeit: Als Test für dieses Kriterium wurde der „*Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2*“ (Brickenkamp, 1994) ausgewählt. Dieser Test besteht aus 14 Zeilen, in denen jeweils 42-mal die Buchstaben p oder d mit 1-4 Strichen ober- und/oder unterhalb des Buchstabens versehen sind. Die Probanden wurden aufgefordert, innerhalb von 20 Sekunden pro Zeile alle d's, die mit genau zwei Strichen versehen sind, durchzustreichen. Der Buchstabe p durfte niemals durchgestrichen werden, egal wie viele Striche er besaß. Nach Ablauf der 20 Sekunden muss die nächste Zeile bearbeitet werden, gleichgültig, ob das Ende der vorangegangenen Zeile erreicht wurde oder nicht. Als Maß für die Aufmerksamkeit und Konzentration dient die Anzahl der vom Probanden bearbeiteten Zeichen, abzüglich der nicht durchgestrichenen und falsch durchgestrichenen Buchstaben.

2.3.4 Bewertung des Gedächtnisabrufes und der Wiedererkennung

Im Laufe des Lernmorgens, nachdem die Probanden die Lernaufgaben hinter sich hatten, wurde der *Sofortabruf* durchgeführt um einen Wert für die unmittelbar gemerkten Inhalte zu erhalten. Die Probanden erhielten für jeden Text (emotional und neutral) jeweils ein leeres Blatt Papier und wurden angewiesen, den Text so genau wie möglich wiederzugeben. Im Anschluss daran erhielten die Probanden weitere leere Blätter und wurden gebeten, alle Bilder, an die sie sich erinnerten, möglichst detailliert aufzuschreiben. Für diese Erinnerungsaufgaben wurde kein Zeitlimit gesetzt.

Die Auswertung der von den Probanden erinnerten *Texte* wurde mittels einer Liste von Inhaltswörtern (Substantive, Adjektive, Verben) vorgenommen, wobei auch enge Synonyme als korrekt erinnert gewertet wurden. Pro korrekt erinnertem Inhaltswort wurde ein Punkt vergeben. Die Validität dieser Vorgehensweise wurde durch Vergleich mit anderen Methoden zur Auswertung in einer anderen Studie bestätigt (Schürer-Necker, 1994; Wagner et al., 2005).

Die Auswertung der von den Probanden erinnerten **Bilder** gestaltete sich folgendermaßen: Die Anzahl der korrekt erinnerten Bilder wurde bestimmt und daneben noch für jedes korrekt beschriebene Detail – beispielsweise Farbe eines Autos, Gesichtsausdruck eines Menschen, etc. – jeweils ein Punkt vergeben.

Sowohl die Text- als auch die Bildauswertung wurden noch von einer zusätzlichen Person neben dem Autor dieser Arbeit durchgeführt und der arithmetische Mittelwert der jeweiligen Werte gebildet, sowie die Übereinstimmung zwischen beiden Bewertern berechnet.

Der **Spätabruf** lief genau wie der Sofortabruf ab, nach dem Text- und Bilderabruf wurde zusätzlich aber noch jeweils die **Wiedererkennung** der Texte und Bilder untersucht. Für die **Texte** erhielten die Probanden hierzu einen Fragebogen, auf dem jeweils zwölf markante Worte aus dem emotionalen bzw. neutralen Text aufgeführt waren, zusammen mit jeweils einem Synonym für jedes Wort. Die Probanden mussten angeben, welches der beiden Synonyme ihrer Erinnerung nach im Text vorkam, und anschließend die zwölf Worte in die richtige Reihenfolge ihres Auftretens im Text bringen.

Für jedes richtig wiedererkannte Wort aus den zwölf Wortpaaren wurde ein Punkt vergeben. Bezüglich der Wortreihenfolge wurden für jedes Wort maximal 2 Punkte vergeben: Ein Punkt, wenn das Wort zuvor richtig war, und der zweite Punkt, wenn das Wort danach richtig war. Das erste Wort auf der Reihenfolgeliste erhielt einen Punkt, wenn es richtigerweise auf Platz 1 der Liste gesetzt wurde und den zweiten Punkt, wenn das Wort danach richtig war. Entsprechend wurde das letzte Wort bewertet.

Um die Wiedererkennung der **Bilder** zu untersuchen, wurden den Probanden neben den 100 Bildern, die sie sich einprägen sollten, 50 neue Bilder (25 emotionale, 25 neutrale) gezeigt. Die Probanden mussten für jedes Bild angeben, ob es sich nach ihrer Erinnerung um ein neues oder bekanntes Bild handelt.

2.4 Polysomnographie

Die polysomnographische Aufzeichnung wurde mittels des Gerätes BrainAmp (BrainProducts GmbH, Gilching) oder Neurofax (Nihon Kohden, Tokio, Japan) vorgenommen, es wurden ein EEG, EOG und EMG abgeleitet. Zusätzlich wurde die Herzfrequenz gemessen,

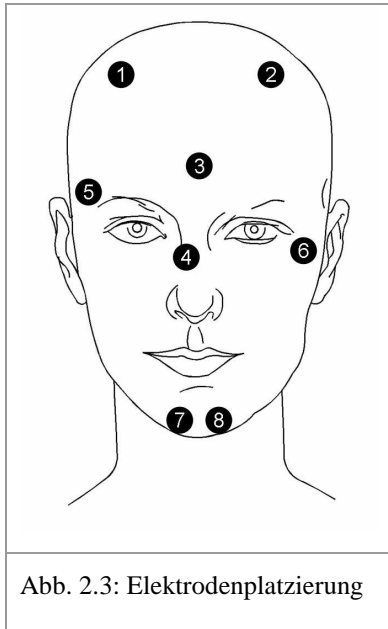


Abb. 2.3: Elektrodenplatzierung

um eventuelle schwere Unverträglichkeitsreaktionen auf Spironolacton zu bemerken. Dieses EKG-Monitoring (Ableitung II nach EINTHOVEN) wurde aber bei der Auswertung des Polysomnogramms nicht weiter berücksichtigt. Als Elektroden wurden Silber-/Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektroden eingesetzt, die wie folgt platziert wurden:

Zur Ableitung des EEGs wurden zwei Elektroden über zentralen Regionen des Kortex platziert (C3 und C4 des internationalen 10:20-Systems, in Abb. 2.3 mit 1 und 2 bezeichnet) und jeweils gegen die als Referenzelektrode am seitlichen Nasenflügel (Position 4 in Abb. 2.3) befestigte Elektrode abgeleitet. Das EOG wurde mittels zweier auf einer diagonalen Linie zwischen rechtem oberen und linkem unteren Orbitalrand platzierten Elektroden (Positionen 5 und 6 in Abb. 2.3) aufgezeichnet, das EMG entsprechend mit zwei am Kinn platzierten Elektroden (Positionen 7 und 8 in Abb. 2.3). Zur Erdung wurde eine mittig auf der Stirn (Position 3 in Abb. 2.3) befestigte Elektrode verwendet.

Die Aufzeichnungen wurden entsprechend den Kriterien von RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) ausgewertet und in jeweils 30-Sekunden-Epochen einem Schlafstadium zugeordnet.

Die Aufzeichnungen wurden entsprechend den Kriterien von RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) ausgewertet und in jeweils 30-Sekunden-Epochen einem Schlafstadium zugeordnet.

	Wach	REM	S1	S2	S3	S4
EEG	α^*	θ	θ , $\alpha < 50\%$	θ	δ	δ
Amplitude [μ V]	20-50				> 75	> 75
Frequenz [Hz]	8-12	4-7	4-7, 8-12 bei α	4-7	0,5-2	0,5-2
Besonderheiten		Sägezahnwellen		K-Komplex, Schlafspindeln		
EOG	Blickbewegungen	schnelle Bewegungen	Augenrollen	kaum messbar		
EMG	aktiv	kaum messbar	mit zunehmender Schlaftiefe abnehmend			

Tab. 2.3: Kriterien nach RECHTSCHAFFEN und KALES. α = alpha-, θ = theta-, δ = delta-Aktivität. * = bei geschlossenen Augen. Sägezahnwellen = sägezahnförmige Wellen im θ -Bereich. K-Komplex = biphasische, initial negative Welle mit einer Frequenz von 0,5-2 Hz und einer Amplitude von 50-75 μ V. Schlafspindel = 12-14 Hz-Spindel mit erst zunehmender und dann abnehmender Amplitude.

2.5 Spironolacton

Spironolacton bindet selektiv an den Mineralocorticoidrezeptor und verdrängt kompetitiv den Liganden, ohne selbst den Rezeptor zu aktivieren. Spironolacton wird in der Kardiologie als sog. „kaliumsparendes Diuretikum“ zur Therapie der arteriellen Hypertonie sowie der Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III-IV eingesetzt, überwindet jedoch auch die Blut-Hirn-Schranke und bindet an den MR im ZNS. Es eignet sich damit gut für die dieser Arbeit zugrunde liegende Fragestellung.

Das Medikament, von dem insgesamt 400mg – aufgeteilt in zwei Einzelgaben – verabreicht wurden, wurde von der Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein bereitgestellt.

Die Fachinformation zu Spironolacton gibt folgende mögliche Nebenwirkungen an: Elektrolytverschiebungen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie), Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ataxie, Gynäkomastie, Impotenz, Stimmveränderungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Gastritis, Hautreaktionen (Urticaria, Erythema anulare, Lichen-ruber-ähnliche Hautveränderungen), Thrombozytopenie, Eosinophilie, in Einzelfällen auch Agranulozytose.

Die meisten dieser aufgeführten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und – wie zum Beispiel die Gynäkomastie – auch erst nach längerer, kontinuierlicher Einnahme zu erwarten. In einer vorausgegangenen Studie (*Otte et al, 2007*), in der die Probanden drei Gaben von jeweils 300mg Spironolacton – also insgesamt 500mg mehr als in der vorliegenden Arbeit – erhielten, traten keinerlei Nebenwirkungen auf, sodass auch für die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie mit keinen ernsthaften Nebenwirkungen zu rechnen war.

Um möglichen schweren allergischen Reaktionen, wie beispielsweise einem anaphylaktischen Schock, frühzeitig begegnen zu können, wurde die Herzfrequenz der Probanden während der Nacht kontinuierlich aufgezeichnet und im Vorzimmer überwacht. Notfallmedikamente und ein Notfallkoffer mit der Möglichkeit zur endotrachealen Intubation waren während der Versuchsnächte stets griffbereit, sodass im Ernstfall ein vom benachbarten Zentralklinikum herbeigerufener Arzt oder das stets rufbereite Reanimationsteam der Anästhesie des Universitätsklinikums schnell adäquat intervenieren konnten.

2.6 Blutentnahme und Hormonbestimmung

Das zur Hormonbestimmung mittels einer Spritze (BD Discardit™ II, 5ml, Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien) entnommene Blut wurde sofort in Serum-Monovetten® für die Cortisol- und EDTA-Monovetten® (beide Produkte: S-Monovette®, Sarstedt AG, Nüm-

brecht) für die ACTH-Messung umgefüllt und nach einer kurzen Wartezeit von 5 Minuten, die zur Koagulation der Serum-Monovette[®] benötigt wurde, bei 4000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde direkt im Anschluss bei -26°C bzw. nach wenigen Tagen bei -70°C bis zur Messung eingefroren. Mit den Blutproben zur Katecholaminbestimmung wurde ebenso verfahren, das Blut wurde hierfür jedoch in ClinRep[®]-Röhrchen (RECIPE[®] Chemicals & Instrumente GmbH, München) umgefüllt.

Die Messungen der Hormone wurden im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie durchgeführt, dabei kamen die in Tab. 2.4 aufgeführten Assays zum Einsatz.

Hormon	Bestimmung im	Assay	Sensitivität; Interassayvariationskoeffizient	Hersteller
Cortisol	Serum	Cortisol IMMULITE [®] (Immunoassay)	0,2 µg/dl; < 10 %	Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, USA
ACTH	Plasma	ACTH IMMULITE [®] (immunometrischer Assay)	9 pg/ml; < 9,5 %	
Adrenalin	Plasma	Standard HPLC	2 pg / ml; < 6,5 %	Chromsystems, München, Deutschland
Noradrenalin			5 pg / ml; < 6 %	

Tab. 2.4: Übersicht über die zur Hormonbestimmung verwendeten Assays.

2.7 Statistik

Zur Auswertung der Resultate der *Gedächtnistests* wurden die jeweils erreichten Punktzahlen mittels einer 2 x 2 Varianzanalyse (ANOVA) statistisch evaluiert. Die Faktoren waren hierbei *Emotionalität der Texte bzw. Bilder* (emotional vs. neutral) und *Substanzgabe* (Placebo vs. Spironolacton). Wenn notwendig wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Bei signifikanten Unterschieden und für alle in dieser Arbeit tabellarisch aufgeführten Ergebnisse wurden zusätzlich t-Tests für abhängige, gepaarte Stichproben gerechnet. Ebenso wurde bei den **psychologischen Kontrolltests** verfahren.

Die *Hormonmesswerte* wurden mittels messwiederholter ANOVA mit den Faktoren *Zeitpunkt* und *Substanzgabe* untersucht. Ergab sich hierbei ein signifikanter Substanzeffekt, wurde dieser für jeden Zeitpunkt mittels t-Tests für abhängige, gepaarte Stichproben genauer betrachtet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Hormone

3.1.1 Cortisol

Die Cortisolkonzentrationen im Serum verliefen erwartungsgemäß entsprechend dem physiologischen Nachtprofil: Sie waren niedrig in den Abendstunden und stiegen gegen Morgen an, wobei unter Spironolacton höhere Cortisolwerte auftraten (Substanzeffekt: $F(1,15)=8,640$; $p<0,05$; Zeiteffekt: $F(1,15)=47,301$; $p<0,001$), s.a. Abb. 3.1. Der in beiden Bedingungen feststellbare „Ausreißer“ um 4:30 Uhr ist auf das kurze Wecken zur erneuten Substanzgabe um 4:00 Uhr zurückzuführen. Die Blutabnahme um 4:00 Uhr erfolgte kurz vor dem Wecken, daher tritt um diese Uhrzeit noch kein Anstieg auf.

Cortisol im Serum
($\mu\text{g/dl}$)

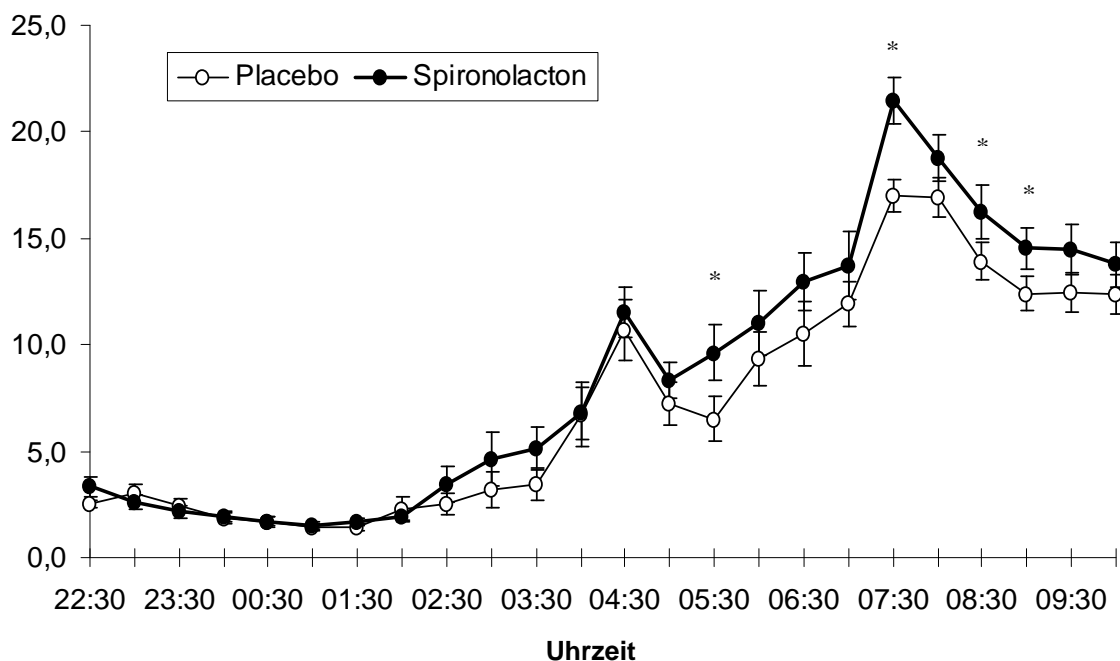


Abb. 3.1: durchschnittliche Cortisolkonzentrationen im Serum der Probanden während des Nachtverlaufs. Die Blutabnahmen erfolgten in halbstündlichem Abstand, von 23:00 Uhr bis 7:00 Uhr schliefen die Probanden. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler, Sternchen (*) weisen auf signifikante Unterschiede hin ($p < 0,05$).

3.1.2 ACTH

Die Plasmakonzentrationen des adrenocorticotropen Hormons ACTH zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die des Cortisols mit niedrigen Werten in der Nacht und einem morgendlichen Anstieg. Allerdings finden sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Spironolactonbedingung, insbesondere nicht an den Zeitpunkten, bei de-

nen sich Unterschiede im Cortisolprofil zeigen (Substanzeffekt $F(1,15)=0,046$; $p=0,836$; Zeiteffekt $F(1,15)=11,598$; $p<0,001$).

ACTH im Plasma (ng/l)

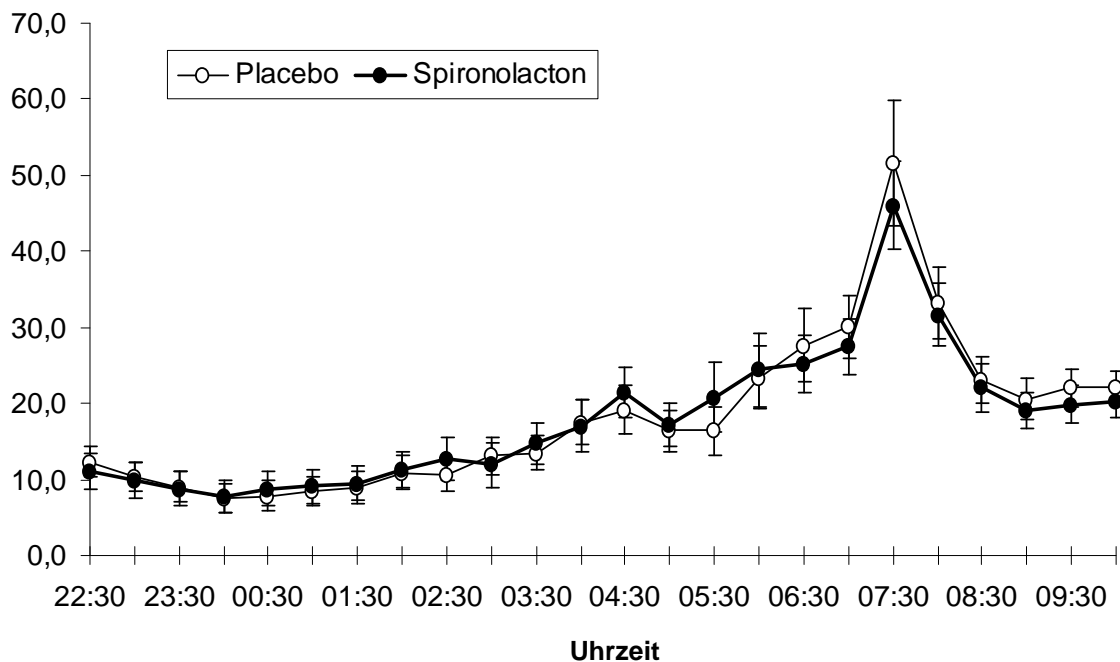


Abb. 3.2: durchschnittliche ACTH-Konzentrationen im Plasma während des Nachtverlaufs. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

3.1.3 Adrenalin und Noradrenalin

Die Konzentrationen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin lagen während der Nacht bei nahezu allen Probanden unterhalb der Nachweisgrenze unseres Labors. Erst nachdem die Probanden geweckt wurden, kam es zu einem Anstieg der Werte – in den Abbildungen 3.3 und 3.4 sichtbar ab 7:30 Uhr, da die 7:00 Uhr Blutabnahme noch vor dem Aufwecken der Probanden abgenommen wurde.

Sowohl bei Adrenalin als auch bei Noradrenalin findet sich kein signifikanter Substanzeffekt (Adrenalin: Substanzeffekt: $F(1,15)=2,213$, $p=0,197$; Zeiteffekt: $F(1,15)=2,866$; $p=0,08$ korrigiert nach Greenhouse-Geisser; Noradrenalin: Substanzeffekt: $F(1,15)=0,893$, $p=0,398$; Zeiteffekt: $F(1,15)=24,654$, $p<0,001$).

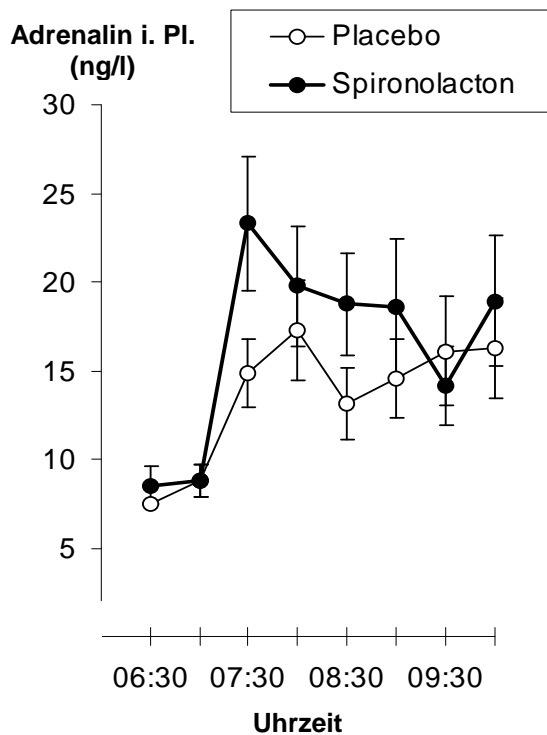


Abb. 3.4: durchschnittliche AdrenalinKonzentrationen im Plasma im Verlauf des Morgens. Es findet sich kein signifikanter Substanzeffekt. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

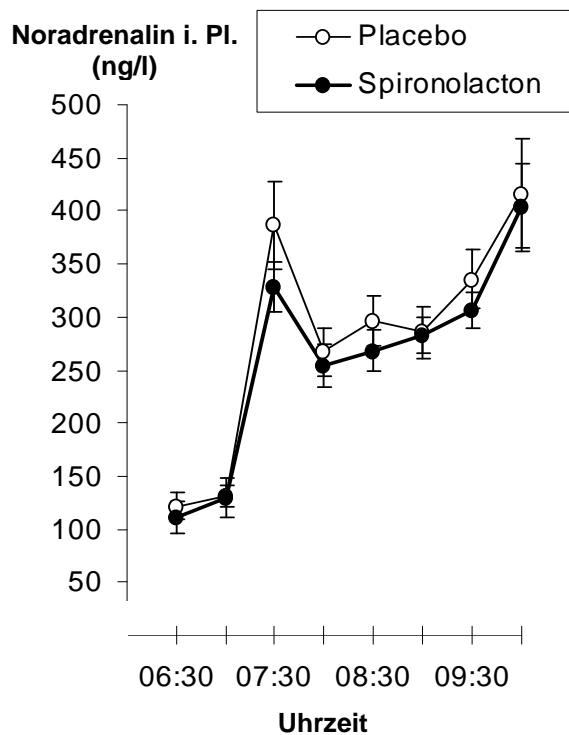


Abb. 3.5: durchschnittliche NoradrenalinKonzentrationen im Plasma im Verlauf des Morgens. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

3.2 Gedächtnistests

3.2.1 Freier Abruf der Texte

Wie in Kap. 2.3.4 bereits beschrieben, wurden die von den Probanden erinnerten Inhalte einmal zeitnah zum Lernen (Sofortabruf) und einmal am Morgen nach der Experimentalnacht (Spätabruf) abgefragt. Die im Sofortabruf erreichten Punktzahlen dienten dabei als Referenz für die des Spätabrufs. Neben dem Autor der vorliegenden Arbeit bewertete eine zweite Person, ebenfalls zur Medikamentenbedingung verblindet, die Gedächtnisleistung und aus beiden Wertungen wurde der Mittelwert berechnet. Die Korrelationen der Ergebnisse beider Bewerter (inter-rater reliability) lagen zwischen $r=0,98$ und $r=0,99$.

Erwartungsgemäß konnten die Probanden mehr Inhaltsworte der emotionalen als der neutralen Texte wiedergeben (Emotionseffekt im Sofortabruf: $F(1,15) = 83,49$; $p<0,001$; im Spätabruf: $F(1,15) = 52,20$; $p<0,001$). Unter dem Einfluss von Spironolacton war der Spätabruf des *emotionalen* Textes in Relation zum Sofortabruf signifikant **schlechter** als in der Placebobedingung (Interaktionseffekt Substanz x Emotion: $F(1,15)=5,69$, $p<0,05$; Mittelwerte \pm SEM: Spironolacton: $78\% \pm 4,6\%$, Placebo: $94\% \pm 3,3\%$; $t=-2,86$; $p<0,05$), beim

neutralen Text findet sich kein signifikanter Unterschied (Spironolacton: 82% ± 3,9%, Placebo: 79% ± 4,6%, $t=0,41$; $p=0,69$), s.a. Abb. 3.6.

Auch bei der Betrachtung der absoluten Anzahl erinnerter Inhaltsworte im Spätabruf ergibt die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Substanz und Emotion: $F(1,15) = 9,935$; $p<0,01$).

Unglücklicherweise findet sich trotz Balancierung bereits im Sofortabruf der neutralen Texte ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (Spironolacton: $27,0 \pm 3,2$ erinnerte Worte, Placebo: $20,3 \pm 2,2$, $t=1,75$; $p<0,05$), obwohl zu diesem Zeitpunkt noch keine Substanz gegeben wurde. Dieser Unterschied findet sich auch im Spätabruf in gleicher Größenordnung, sodass sich kein Hinweis auf einen Substanzeffekt ergibt. Alle Zahlen sind in Tab. 3.1 tabellarisch aufgeführt.

	Spironolacton		Placebo		t(15)	p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Sofortabruf						
Emotionaler Text	43,03	2,40	42,78	2,52	0,07	n.s.
Neutraler Text	27,00	3,21	20,25	2,15	1,75	< 0,05
Spätabruf						
Emotionaler Text	34,34	3,23	40,06	2,53	-1,39	0,094
Neutraler Text	22,19	3,11	16,13	1,95	1,65	< 0,05
Spätabruf in Relation zum Sofortabruf (erreichte Wortpunktzahl im Sofortabruf = 100%)						
Emotionaler Text	78,0 %	4,56 %	94,2 %	3,35 %	-2,86	< 0,05
Neutraler Text	81,7 %	3,86 %	79,3 %	4,60 %	0,41	n.s.

Tab. 3.1: Überblick über den freien Abruf der Texte. Angegeben sind die erreichten Wortpunkte im Sofort- und Spätabruf (zur Bewertung siehe Kap. 2.3.4), sowie der prozentuale Anteil des Spätabrufs.

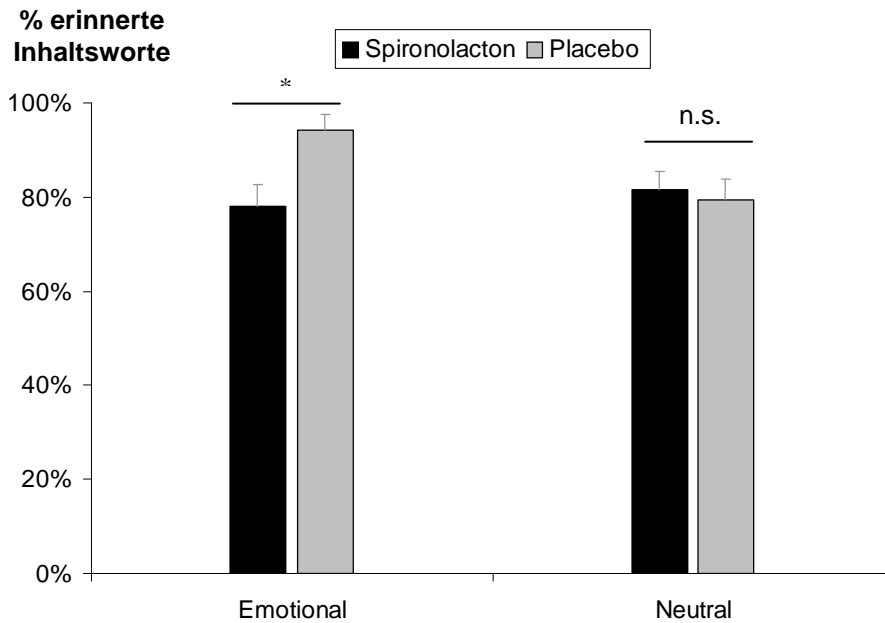


Abb. 3.6: erreichte Punktzahlen im Spätabruf der Texte, dargestellt in Relation zum Sofortabruf (Sofortabruf = 100%). In der Spironolactonbedingung ist der Abruf des emotionalen Textes signifikant schlechter als unter Placebo, beim neutralen Text gibt es keine Unterschiede. Sternchen (*) weisen auf signifikante Unterschiede hin ($p < 0,05$), die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

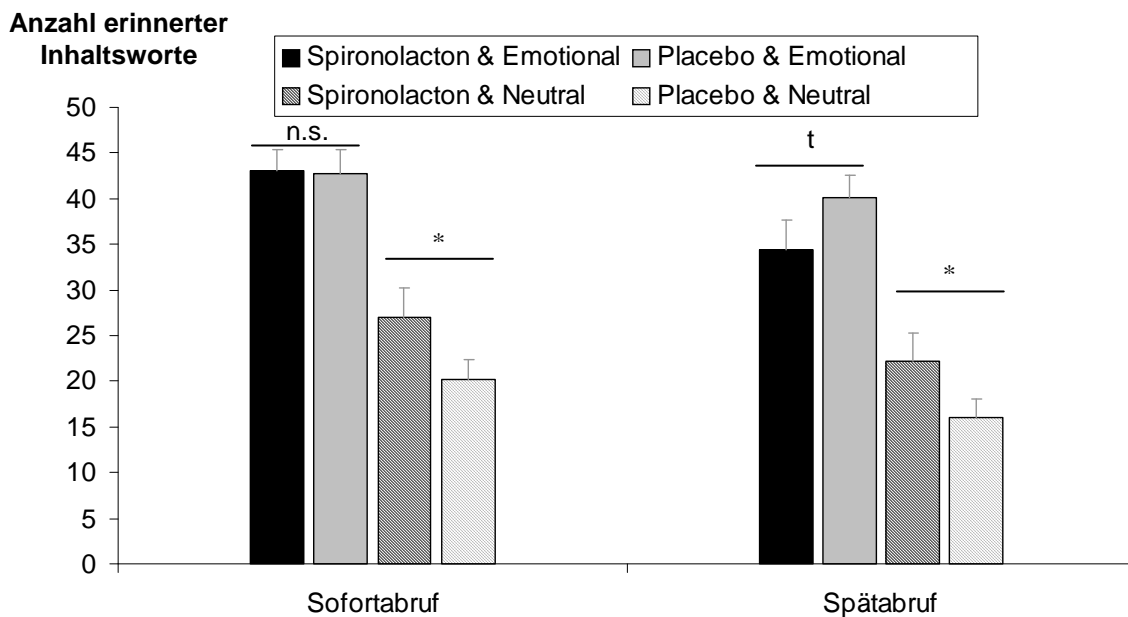


Abb. 3.7: Überblick über die erreichten Inhaltspunkte in beiden Bedingungen. Die emotionalen Texte wurden im Sofort- wie im Spätabruf besser erinnert als die neutralen. Bei den neutralen Texten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen, obwohl zum Zeitpunkt des Sofortabrufs noch keine Substanzgabe stattfand. Sternchen (*) weisen auf signifikante Unterschiede hin ($p < 0,05$), t auf einen Trend, die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

3.2.2 Wiedererkennung der Texte

Um die Wiedererkennungsleistung zu untersuchen, erhielten die Probanden für jeden Text eine Liste von zwölf markanten Inhaltsworten plus jeweils einem Synonym. Die Probanden mussten angeben, welches der Synonyme im Text vorkam und zusätzlich die zwölf Inhaltsworte in eine Reihenfolge bringen, die dem Handlungsablauf des Textes entspricht. Siehe hierzu auch Kap. 2.3.4.

Zwischen der Spironolacton- und der Placebobedingung finden sich keine signifikanten Unterschiede, weder im Synonym- noch im Reihenfolgetest. Bei den emotionalen Texten erreichen die Probanden bessere Ergebnisse als bei den neutralen (Emotionseffekt: Synonyme: $F(1,15) = 7,81$, $p < 0,05$; Reihenfolge: $F(1,15) = 12,81$, $p < 0,05$).

	Spironolacton		Placebo	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Synonymtest				
Emotionaler Text	8,81	0,39	8,75	0,48
Neutraler Text	7,75	0,40	8,13	0,43
Reihenfolge				
Emotionaler Text	4,81	0,62	6,44	1,18
Neutraler Text	3,06	0,59	2,80	0,82

Tab. 3.2: Ergebnisse der Wiedererkennungstests. Hohe Punktwerte entsprechen einer guten Wiedererkennung (s.a. Kap. 2.3.4).

3.2.3 Emotionalität der Texte

Direkt im Anschluss an das Lernen jedes Textes wurde die subjektive Bewertung der Emotionalität des jeweiligen Textes mittels eines SAM-Tests überprüft, der die Faktoren *Valenz* und *Erregung* untersuchte (s. Kap. 2.3.3). Nach dem Lesen des emotionalen Textes wurde eine hochsignifikant höhere Erregung (Mittelwert \pm SEM: $5,31 \pm 0,31$) angegeben als nach dem neutralen Text (Mittelwert \pm SEM: $6,75 \pm 0,25$; $t = -3,64$; $p < 0,001$), auch bei der Valenz findet sich eine signifikant schlechtere Stimmung nach Lesen des emotionalen Textes (Mittelwert \pm SEM: Emotional: $5,69 \pm 0,30$, Neutral: $4,56 \pm 0,28$; $t = 2,76$; $p < 0,01$).

3.2.4 Freier Abruf der Bilder

Wie bereits der freie Abruf der Texte wurde auch der Abruf der Bilder von einer zweiten Person neben dem Autor der vorliegenden Arbeit bewertet und der Mittelwert von beiden Bewertern genommen. Es wurden die Anzahl der korrekt erinnerten Bilder und der Details (z.B. Farbe eines Autos, etc.) ermittelt, die Korrelation beider Bewerter betrug zwischen

$r=0,87$ und $r=0,99$. Auch hier diente das Ergebnis, das die Probanden im Sofortabruf erreichten, als Relation für das des Spätabrufs.

Gemäß den Erwartungen und dem Ergebnis bei den Texten erinnerten sich die Probanden besser an die emotionalen Bilder als an die neutralen (Emotionseffekt im Sofortabruf: $F(1,15) = 107,6$; $p<0,001$; im Spätabruf: $F(1,15) = 178,3$; $p<0,001$). Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Spironolacton- und der Placebobedingung. Allerdings kann ein Trend beobachtet werden, dass unter dem Einfluss von Spironolacton **weniger emotionale** Bilder erinnert werden (Interaktionseffekt Substanz x Emotion: $F(1,15)=2,11$; $p=0,165$; Mittelwerte \pm SEM: Spironolacton: $72\% \pm 3,5\%$, Placebo: $81\% \pm 4,0\%$, $t=-1,70$; $p=0,14$) – vergleichbar mit dem Ergebnis beim Abruf der Texte.

Bei der Betrachtung der Detailpunktwertung findet man ebenfalls einen hochsignifikanten Emotionseffekt (Sofortabruf: $F(1,15) = 84,00$; $p<0,001$; Spätabruf: $F(1,15) = 84,00$; $p<0,001$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen finden sich nicht, auch nicht bei den emotionalen Bildern (Mittelwerte \pm SEM: Spironolacton: $63\% \pm 3,9\%$, Placebo: $71\% \pm 4,4\%$, $t=-1,32$; $p=0,24$). Eine Übersicht über alle Werte ist in Tab. 3.3 aufgeführt.

	Spironolacton		Placebo		t(15)	p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Sofortabruf						
Emotionale Bilder (Anz.)	25,28	1,18	23,81	1,66	0,72	n.s.
Neutrale Bilder (Anz.)	14,25	1,00	13,44	1,23	0,51	n.s.
Detailpunkte emotional	46,69	4,49	47,91	5,06	-0,18	n.s.
Detailpunkte neutral	26,06	2,99	25,03	3,68	0,22	n.s.
Spätabruf						
Emotionale Bilder (Anz.)	18,31	1,48	19,22	1,69	-0,40	n.s.
Neutrale Bilder (Anz.)	9,78	1,24	9,59	1,36	0,10	n.s.
Detailpunkte emotional	30,06	4,02	34,72	4,30	-0,79	n.s.
Detailpunkte neutral	15,91	3,02	15,81	2,48	0,02	n.s.
Spätabruf in Relation zum Sofortabruf (Sofortabruf = 100%)						
Emotionale Bilder (Anz.)	71,6 %	3,4 %	80,5 %	4,0 %	-1,70	0,14
Neutrale Bilder (Anz.)	67,8 %	5,3 %	68,2 %	6,9 %	-0,04	n.s.
Detailpunkte emotional	63,4 %	3,9 %	71,1 %	4,4 %	-1,32	n.s.
Detailpunkte neutral	59,6 %	6,2 %	62,9 %	7,2 %	-0,34	n.s.

Tab. 3.3: Überblick über den freien Abruf der Bilder. Angegeben ist die Anzahl der erinnerten Bilder, sowie die erreichten Detailpunkte im Sofort- und Spätabruf, sowie der prozentuale Anteil des Spätabrufs verglichen mit dem Sofortabruf.

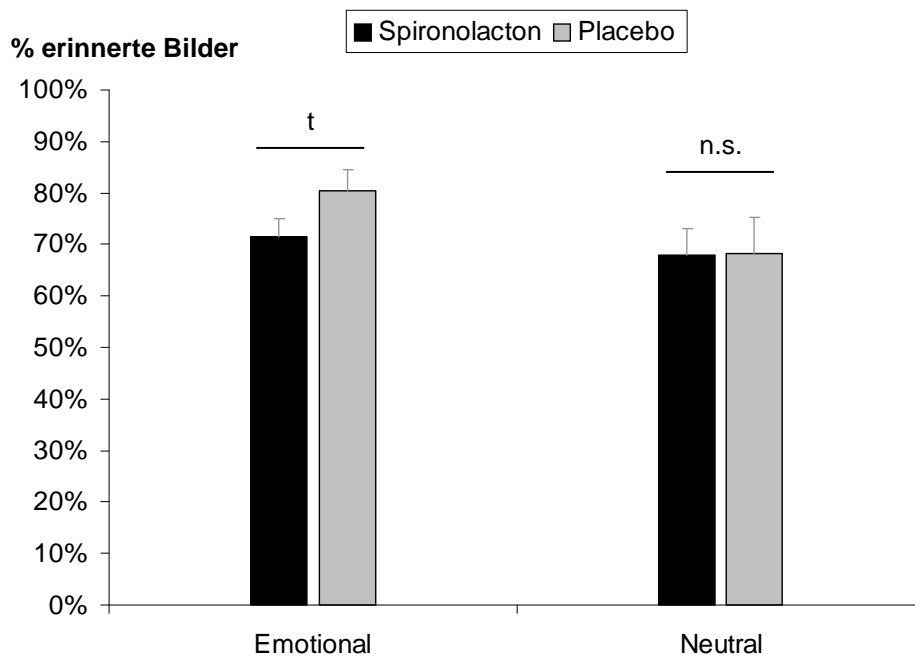


Abb. 3.8: Anzahl der erinnerten Bilder im Spätabruf, dargestellt in Relation zum Sofortabruf (Sofortabruf = 100%). Der Unterschied zwischen den Bedingungen bei den emotionalen Bildern ist nicht signifikant ($p=0,14$). Das kleine t kennzeichnet einen Trend, die Fehlerbalken visualisieren den Standardfehler.

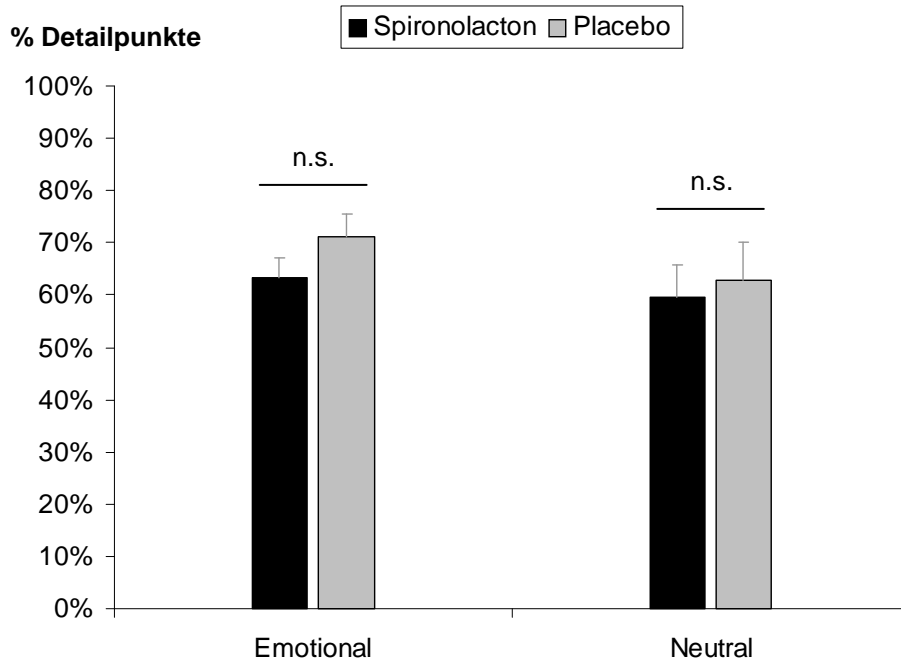


Abb. 3.9: erreichte Detailpunkte im Spätabruf, dargestellt in Relation zum Sofortabruf (Sofortabruf = 100%). Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Spironolacton- und der Placebobedingung. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

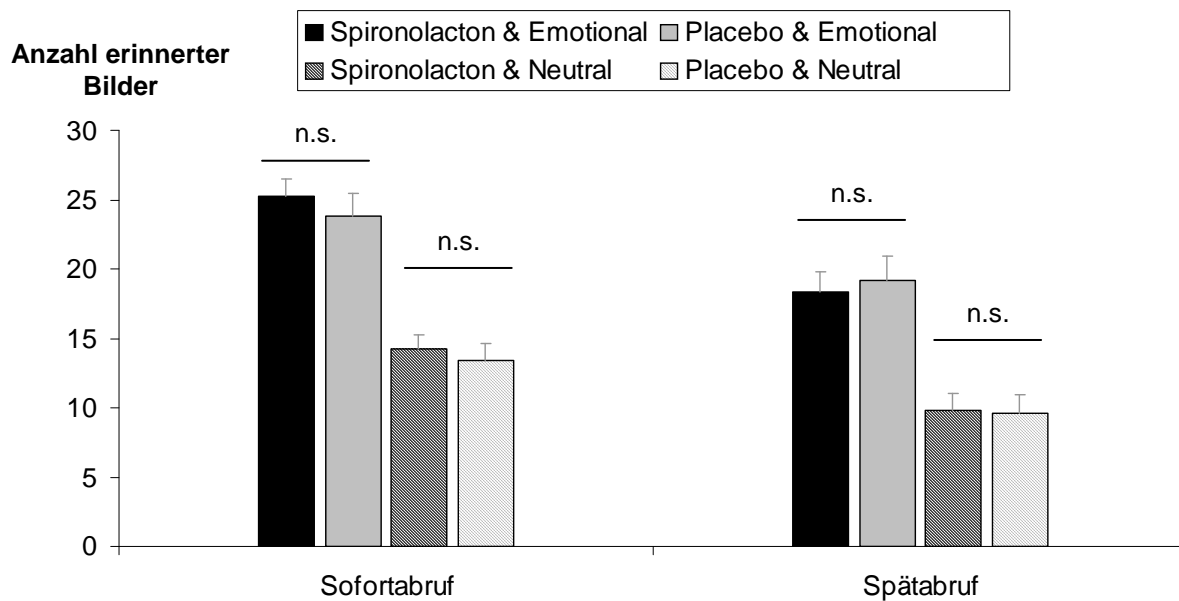


Abb. 3.10: Überblick über die durchschnittlich erinnerte Anzahl der Bilder in beiden Bedingungen. Die emotionalen Bilder wurden sowohl im Sofort- als auch im Spätabruf hochsignifikant besser erinnert als die neutralen. Sonst finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

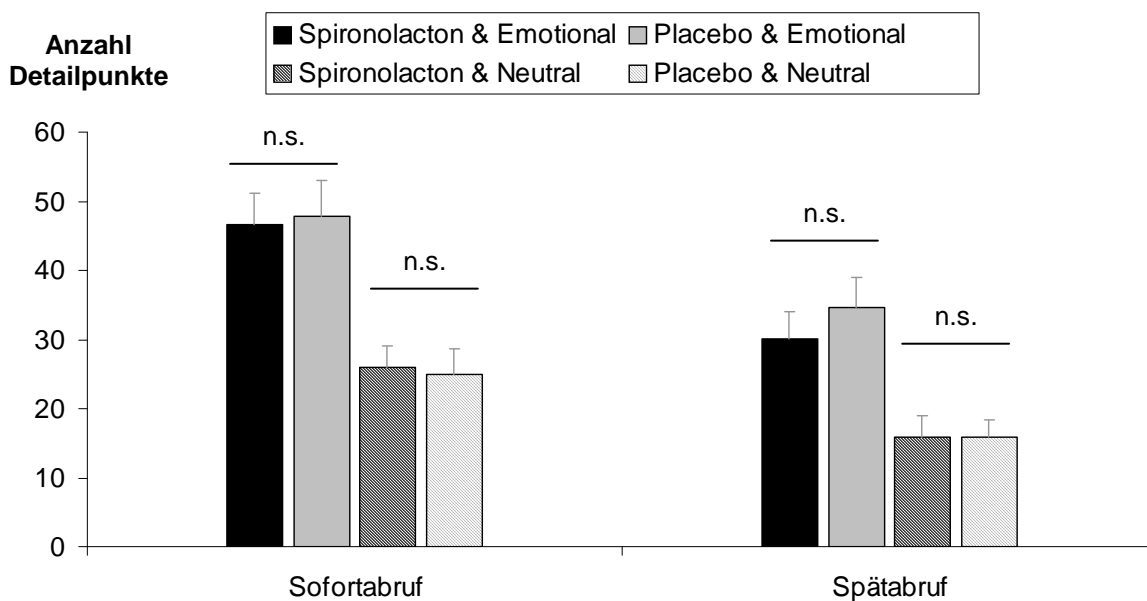


Abb. 3.10: Überblick über die durchschnittlich erreichte Anzahl an Detailpunkten in beiden Bedingungen. Auch hier zeigt sich ein starker Emotionseffekt, andere signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen gibt es nicht. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler.

3.2.5 Wiedererkennung der Bilder

Um die Wiedererkennung der Bilder zu untersuchen, bekamen die Probanden die ihnen bekannten 50 emotionalen und 50 neutralen Bilder zusammen mit jeweils 25 neuen Bildern, insgesamt also 150 Bilder, gezeigt und mussten nach jedem Bild angeben, ob es sich um ein neues oder um ein bekanntes Bild handelt.

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Spironolacton- und der Placebobedingung, die Daten sind in Tab. 3.4 angegeben. Auch hier wurden die emotionalen Bilder besser wiedererkannt als die neutralen: $F(2,14) = 7,86$; $p < 0,01$.

		Spironolacton		Placebo		t(15)	p
		Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Emotionale Bilder							
Wertung	richtigerweise als „bekannt“	96,0 %	1,2 %	95,6 %	0,9 %	0,30	n.s.
	fälschlicherweise als „bekannt“	9,5 %	2,4 %	8,8 %	1,5 %	0,28	n.s.
	richtigerweise als „neu“	90,5 %	2,4 %	91,3 %	1,5 %	-0,28	n.s.
	fälschlicherweise als „neu“	4,0 %	1,2 %	4,4 %	0,9 %	-0,30	n.s.
Neutrale Bilder							
Wertung	richtigerweise als „bekannt“	91,3 %	1,9 %	89,1 %	2,6 %	0,82	n.s.
	fälschlicherweise als „bekannt“	13,3 %	2,9 %	10,5 %	2,3 %	0,87	n.s.
	richtigerweise als „neu“	86,8 %	2,9 %	89,5 %	2,3 %	-0,87	n.s.
	fälschlicherweise als „neu“	8,8 %	1,9 %	10,9 %	2,6 %	-0,82	n.s.

Tab. 3.4: Überblick über die Wiedererkennung der Bilder.

3.2.6 Emotionalität der Bilder

Um die anhand der IAPS-Einteilung vorgenommene Gruppierung in emotionale und neutrale Bilder zu überprüfen, wurden die Probanden nach jedem Bild, das sie am Lernmorgen gezeigt bekamen, aufgefordert, mittels eines eingblendeten SAM (s.a. Kap. 2.3.3) die aktuell empfundene Valenz und Erregung per Tastendruck anzugeben. Die Ergebnisse bestätigen die Einteilung – wie erwartet gaben die Probanden bei den emotionalen Bildern eine negativere Stimmung – d.h. höhere Zahlenwerte – (Mittelwerte \pm SEM: emotional: $5,97 \pm 0,23$, neutral: $4,19 \pm 0,19$; $t(15)=7,55$, $p < 0,001$) und eine höhere Erregung – d.h. niedrigere Zahlenwerte – (Mittelwerte \pm SEM: emotional: $4,93 \pm 0,33$, neutral: $6,34 \pm 0,30$; $t(15)=5,19$, $p < 0,001$) an.

3.3 Kontrollvariablen

3.3.1 Psychologische Kontrolltests

Arbeitsgedächtnis: Mittels des Zahlennachsprech-Tests des HAWIE-R wurde das Arbeitsgedächtnis einmal zu Beginn des Lernmorgens und ein zweites Mal nach dem Abruf am Morgen nach der Experimentalnacht untersucht. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen, allerdings zeigt sich ein signifikanter Zeiteffekt ($F(1,15) = 14,84$; $p < 0,01$), d.h. beim Abruf erzielten die Probanden bessere Ergebnisse als beim Lernmorgen.

Die Aufmerksamkeit, Wachheit und Befindlichkeit wurden für beide Versuchsbedingungen in jeweils 3 Kontrollblöcken untersucht. Kontrollblock 1 wurde unmittelbar vor dem Lernen, Kontrollblock 2 unmittelbar vor dem Sofortabruf und Kontrollblock 3 am Morgen nach der Experimentalnacht vor dem Spätabruf durchgeführt (s.a. Kap. 2.2). Nur der dritte Kontrollblock stand also unter dem Einfluss von Spironolacton oder Placebo.

Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen auf (alle $p > 0,05$), näheres ist in Tab. 3.5 angegeben.

	Spironolacton		Placebo		t(15)	p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Arbeitsgedächtnis (Lernmorgen)						
HAWIE-R	17,06	0,96	17,38	0,82	-0,25	n.s.
Kontrollblock 1						
Aufmerksamkeit (d2-Test)	535	23,06	553	16,79	-0,63	n.s.
Befindlichkeit (PANAS)						
positive Stimmung	28,44	1,46	27,50	1,49	0,45	n.s.
negative Stimmung	11,69	0,55	12,50	0,75	-0,88	n.s.
Emotionalität (SAM)						
Valenz	3,13	0,31	3,75	0,45	-1,14	n.s.
Erregung	6,75	0,42	6,63	0,39	0,22	n.s.
Kontrollblock 2						
Aufmerksamkeit (d2-Test, verkürzte Version)	288	8,40	299	7,39	-1,01	n.s.
Befindlichkeit (PANAS)						
positive Stimmung	24,94	1,45	24,19	1,33	0,38	n.s.
negative Stimmung	13,94	1,57	14,31	1,23	-0,19	n.s.
Emotionalität (SAM)						
Valenz	4,13	0,30	4,81	0,45	-1,27	n.s.
Erregung	6,50	0,30	6,69	0,43	-0,36	n.s.
Kontrollblock 3						
Aufmerksamkeit (d2-Test)	560	17,84	574	16,28	-0,57	n.s.
Befindlichkeit (PANAS)						
positive Stimmung	26,06	1,57	25,31	1,54	0,34	n.s.
negative Stimmung	11,63	0,59	11,31	0,42	0,43	n.s.

Emotionalität (SAM)							
Valenz	3,88	0,33	4,31	0,38	-0,87	n.s.	
Erregung	6,50	0,48	7,06	0,21	-1,07	n.s.	
Arbeitsgedächtnis (nach Experimentalnacht)							
HAWIE-R	18,94	0,69	19,00	0,71	-0,06	n.s.	

Tab. 3.5: Überblick über die Ergebnisse der psychologischen Kontrolltests. Beim HAWIE bedeutet ein höherer Punktwert ein besseres Ergebnis. Beim d2-Test ist die Anzahl der bearbeiteten Zeichen minus die Anzahl der Fehler angegeben, also bedeutet ein hoher Wert auch hier eine hohe Aufmerksamkeit und Konzentration. Positive bzw. negative Befindlichkeit spiegelt sich durch hohe Werte beim PANAS wider. Beim SAM bedeuten kleine Werte ein hohes Gefühl von Zufriedenheit (Valenz) oder Aufregtheit (Erregung).

Keine der aufgeführten Untersuchungen zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen.

Sternberg-Test: Am Ende des Spätabrufs wurde das Arbeitsgedächtnis außerdem mittels des Sternberg-Tests (s. Kap. 2.3.3) untersucht. Gemessen wurden die Anzahl der korrekten Antworten und die Zeit, die die Probanden je nach Vergleichsaufwand für die Antwort „Buchstabe bereits gesehen“ oder „Buchstabe nicht gesehen“ benötigten, wobei nur die korrekten Antworten in der Zeitauswertung berücksichtigt wurden.

Unter Vergleichsaufwand versteht man die Anzahl der Buchstabenvergleiche, die der Proband für jede Buchstabenpräsentation vornehmen muss, um eine Antwort geben zu können. Beispiel: Werden 3 Buchstaben (A,E,M) zum Merken gezeigt und 4 Buchstaben (Q,R,F,S) zum Vergleich, so müssen 12 Vergleichspaare gebildet werden (A-Q, A-R, A-F, A-S, E-Q, E-R, E-F, E-S, M-Q, M-R, M-F, M-S). Die Probanden benötigten umso mehr Zeit, je höher der Vergleichsaufwand war, die ANOVA liefert ein hochsignifikantes Ergebnis: $F(7,84) = 19,07, p < 0,001$.

Weder bezüglich der Antwortzeit noch der Anzahl der korrekten Antworten treten signifikante Unterschiede zwischen der Spironolacton- und Placebobedingung auf (alle $p > 0,05$).

Die Daten sind in Tab. 3.6 angegeben.

	Vergleichspaare							
	2	3	4	6	8	9	12	16
Antwortzeit (Mittelwert ± SEM in ms)								
Buchstabe bereits gesehen								
Spironolacton	682 ± 67	744 ± 46	784 ± 59	870 ± 57	973 ± 89	1023 ± 90	1067 ± 89	1213 ± 184
Placebo	711 ± 28	763 ± 35	800 ± 33	863 ± 34	901 ± 30	863 ± 40	922 ± 39	906 ± 51
Buchstabe nicht gesehen								
Spironolacton	765 ± 67	872 ± 71	884 ± 72	1011 ± 130	996 ± 101	1152 ± 146	1160 ± 152	1175 ± 242
Placebo	767 ± 28	800 ± 28	813 ± 27	910 ± 29	915 ± 63	987 ± 50	886 ± 90	776 ± 138
Anzahl korrekter Antworten								
Buchstabe bereits gesehen								
Spironolacton	19,6	19,9	28,6	18,5	17,4	8,7	17,7	7,9
Placebo	19,6	19,5	28,9	18,0	16,9	8,9	17,1	9,0

Buchstabe nicht gesehen

Spironolacton	18,1	19,1	27,3	19,1	19,1	10,0	18,6	9,7
Placebo	19,4	19,5	28,4	19,8	19,9	9,6	18,5	9,6

Tab. 3.6: Überblick über die Ergebnisse des Sternberg-Tests des Arbeitsgedächtnisses. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Spironolacton- und der Placebobedingung.

3.3.2 Schlafdaten

Für die Auswertung der Schlafdaten wurden die Versuchsnächte in zwei nicht ganz gleich große Hälften aufgeteilt: Die erste Nachthälfte dauerte von 23:00 Uhr bis 4:00 Uhr, wo die Probanden ja kurz zur Einnahme der zweiten Kapsel geweckt wurden, die zweite Nachthälfte dementsprechend dann von 4:00 Uhr bis 7:00 Uhr. Aufgrund von Fehlern bei der Datenaufnahme konnten von 3 Probanden keine Schlafdaten gewertet werden.

Die Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede in ihrem Schlafverhalten, allerdings lässt sich ein Trend feststellen, dass in der Spironolactonbedingung der Anteil des SWS (Stadien S3 und S4 nach RECHTSCHAFFEN und KALES) in der zweiten Nachthälfte gegenüber Placebo verringert ist (Mittelwerte \pm SEM: Spironolacton: 3,1% \pm 0,8%, Placebo: 6,8% \pm 1,9%; $t(12)=-1,86$; $p=0,085$). Alle Daten sind in Tab. 3.7 aufgeführt.

	Spironolacton		Placebo		t(12)	p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM		
Gesamtschlafdauer (min)	447	3,9	449	5,5	-0,26	n.s.
erste Nachthälfte (23-4 Uhr)						
Wach (%)	4,8	3,0	1,4	0,4	1,11	n.s.
S1 (%)	6,8	1,2	6,7	0,8	0,09	n.s.
S2 (%)	51,3	2,8	50,1	2,4	0,32	n.s.
SWS (%)	24,7	2,0	26,4	1,8	-0,62	n.s.
REM (%)	12,3	1,8	15,1	1,2	-1,30	n.s.
zweite Nachthälfte (4-7 Uhr)						
Wach (%)	2,5	1,1	0,8	0,3	1,38	n.s.
S1 (%)	12,5	2,1	10,6	1,0	0,83	n.s.
S2 (%)	52,7	2,3	54,5	2,7	-0,49	n.s.
SWS (%)	3,1	0,8	6,8	1,9	-1,86	0,085
REM (%)	28,9	1,7	27,0	2,1	0,71	n.s.

Tab. 3.7: Überblick über die aufgezeichneten Schlafdaten. Angegeben sind die Gesamtschlafdauer in Minuten und die Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafzeit in Prozent. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede, lediglich ein Trend zu weniger SWS in der zweiten Nachthälfte unter Spironolacton lässt sich beobachten.

3.4 Nebenwirkungen

Es traten keine Nebenwirkungen durch die Gabe von Spironolacton auf. Alle Probanden nahmen vollständig an beiden Lernvormittagen und Experimentalnächten teil, keiner schied vorzeitig aus oder brach die Studie ab. Die am Ende der Experimentalnacht jeweils durchgeführte Befragung der Probanden, ob sie Spironolacton oder Placebo erhalten hätten, erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($\chi^2=1,667$, $p>0,05$), d.h. die Probanden konnten die Balancierung der Medikation nicht korrekt erraten oder anhand von aufgetretenen Symptomen ableiten.

4. Diskussion

Der vorliegenden Arbeit lag das Ziel zugrunde, durch eine Blockade des Mineralocorticoidrezeptors während des morgendlichen Cortisolanstiegs zu untersuchen, inwiefern dieser Rezeptor an der Vermittlung von Cortisoleffekten auf den Abruf und die Wiedererkennung von Gedächtnisinhalten beteiligt ist.

4.1 Hormonmesswerte

Die Gabe von Spironolacton bewirkte eine signifikante Erhöhung der Cortisolspiegel in den Morgenstunden. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (*Deuschle et al., 1998; Spencer et al., 1998; Young et al., 1998; Yau et al., 1999; Heuser et al., 2000; Kellner et al., 2002; Otte et al., 2007*). Es ist bekannt, dass der MR eine wichtige Rolle in der Modulation der HHN-Achse spielt (für einen Übersichtsartikel siehe *de Kloet et al., 1998*). Gleichzeitig war die ACTH-Konzentration trotz höherer Cortisolspiegel in beiden Bedingungen gleich, was bedeutet, dass die physiologische negative Rückkopplung des Cortisols auf die ACTH-Ausschüttung unter der MR-Blockade abgeschwächt oder unterdrückt wurde. Auch *Otte et al. (2007)* beschrieben dieses Phänomen. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern also weitere Hinweise darauf, dass die Regulierung der HHN-Achse von der intakten Funktion des MR abhängt.

4.2 Gedächtnisleistung

In der hier vorliegenden Arbeit war der freie Gedächtnisabruf der emotionalen Texte unter Spironolacton signifikant gegenüber Placebo verschlechtert, die neutralen Texte waren unbeeinflusst. Dies ist das zentrale Ergebnis dieser Studie und konsistent mit der eingangs aufgestellten Hypothese (s. Kap. 1.6). Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich außerdem mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Sowohl in tierexperimentellen Studien (*Yau et al., 1995; Conrad et al., 1997*) als auch im Humanversuch (*Otte et al., 2007*) führte ein MR-Antagonist zu einer Verschlechterung des Gedächtnisabrufs, wobei bei *Otte et al. (2007)* nur das prozedurale, nicht aber das deklarative Gedächtnis betroffen war.

Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für diese Beobachtung, die ich im Folgenden diskutieren möchte.

Die erste ist, dass der MR überhaupt nicht an der Vermittlung der GC-bedingten Verschlechterung des Gedächtnisabrufs beteiligt ist. Die beobachtete Verschlechterung unter Spironolacton wäre damit rein auf die erhöhten Cortisolspiegel und eine Vermittlung über den GR zurückzuführen. Dadurch, dass Spironolacton die Cortisolkonzentration erhöht, würden vermehrt GR aktiviert, die ihrerseits ursächlich für die Verschlechterung des Gedächtnisabrufs wären. Dies wäre konsistent mit Ergebnissen aus Tierversuchsstudien, bei denen ein spezifischer GR-Agonist, der in den Hippocampus von Ratten injiziert wurde, eine Verschlechterung der Gedächtnisabrufleistung hervorruft, vergleichbar mit den Effekten einer GC-Erhöhung (Roozendaal *et al.*, 2003; Roozendaal *et al.*, 2004). Allerdings vermag diese These nur unzureichend die umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung der GC-bedingten Gedächtnismodulation zu erklären. Darüber hinaus berichteten Lupien *et al.* (1999) im Humanversuch, dass das Arbeitsgedächtnis sensibler auf eine Cortisolerhöhung reagiert als das deklarative Gedächtnis. In der hier vorliegenden Arbeit war das Arbeitsgedächtnis, das durch dieselbe Methode wie bei Lupien *et al.* (1999) untersucht wurde, aber unbeeinflusst.

Eine zweite Erklärungsmöglichkeit könnte sein, dass ein gewisses Maß an MR-Aktivität für eine gute (deklarative) Gedächtnisleistung von Nöten ist und eine Verschlechterung eintritt, sobald dieses Maß unterschritten wird. Dafür spricht, dass der MR insbesondere im Hippocampus, der wie bereits erwähnt insbesondere für deklarative Gedächtnisinhalte eine wichtige Rolle spielt, stark exprimiert wird und bereits bei niedrigen GC-Spiegeln zu einem hohen Prozentsatz aktiviert ist (Reul & de Kloet, 1985; de Kloet *et al.*, 1998; Joels *et al.*, 2008). In tierexperimentellen Studien findet sich außerdem durch eine MR-Blockade sowohl eine Verschlechterung beim Lernen (Yau *et al.*, 1999; Berger *et al.*, 2006), beim Abruf (Yau *et al.*, 1995; Conrad *et al.*, 1997), als auch bei der Interpretation von neuen Informationen und der Auswahl der geeigneten Reaktion (Oitzl & de Kloet, 1992; Sandi & Rose, 1994). Es sind also mehrere Gedächtnisfunktionen im Sinne einer Verschlechterung betroffen, was ein Hinweis auf eine generelle, relativ unspezifische Hemmung des Gedächtnisses sein könnte. Darüber hinaus ist in der Literatur beschrieben, dass der MR für die Aufrechterhaltung der neuronalen Aktivität zuständig ist (de Kloet *et al.*, 1998; de Kloet *et al.*, 2005; Joels *et al.*, 2008), die Aktivität des MR also sozusagen den „Grundtonus“ der Nervenzelle festlegt. Wird dieser herabgesetzt, so träte konsequenterweise auch eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, beziehungsweise – wie in dieser Arbeit gefunden – des Gedächtnisabrufs auf. Allerdings vermag diese Hypothese nicht zu erklären, warum

in dieser Arbeit nur der Abruf der emotionalen Texte beeinträchtigt war. Bei einer generellen Gedächtnishemmung müssten auch neutrale Inhalte betroffen sein.

Als dritte Erklärungsmöglichkeit könnte der Versuch einer Kombination beider vorangegangener dienen: Sowohl MR- als auch GR-Aktivität beeinflussen die Gedächtnisleistung, entscheidend ist die MR/GR-Balance. De Kloet et al. (1999) berichten, dass die Langzeitpotenzierung (eine Form der synaptischen Plastizität, die bei Lernvorgängen wichtig ist) hippocampaler CA1-Neurone von Mäusen durch Glucocorticoide moduliert werden kann. Sie wird optimal induziert bei einer im Vergleich zu Ruhebedingungen leicht erhöhten GC-Konzentration, die praktisch alle MRs und einige GRs aktiviert. Weitere Erhöhung der GC-Spiegel, die zu einer ausschließlichen Zunahme der GR-Aktivität führt – der MR ist ja bereits zu 100% aktiviert –, führt zu einer Abnahme der Langzeitpotenzierung bis hin zur Langzeitdepression. Erniedrigt man die GC-Konzentration so weit, dass selbst der MR kaum aktiviert wird, so findet man ebenfalls eine Hemmung der Langzeitpotenzierung. Auch wenn diese Beobachtungen bislang nur ex vivo an präparierten Hippocampuschnitten von Mäusen gemacht wurden und ein direkter experimenteller Beweis GC-induzierter synaptischer Plastizität am Hippocampus noch aussteht, so sind diese Ergebnisse dennoch ein deutlicher Hinweis darauf, dass die MR/GR-Balance ursächlich für die umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung der Glucocorticoide auf die Gedächtnisleistung sein könnte.

Auch in Humanversuchen gibt es Ergebnisse, die diese Theorie stützen. So konnte in Studien mit jungen Männern beobachtet werden, dass durch die Blockierung der Cortisol-synthese mittels Metyrapon und konsekutiv derart stark erniedrigten Cortisolspiegeln, dass auch der MR im Gehirn nur mäßig besetzt sein dürfte, eine Verschlechterung des Gedächtnisabrufs resultiert (Lupien et al., 2002; Rimmele et al., 2010). Wird der Cortisolspiegel in dieser Situation durch exogene Zufuhr wieder auf Normalniveau gebracht, so wird diese Abrufverschlechterung aufgehoben (Lupien et al., 2002). Eine Erhöhung der Cortisolkonzentration über das Ruheniveau hinaus – und damit einhergehender Verschiebung der MR/GR-Balance zugunsten des GR – führt, wie in Kap. 1.3 beschrieben, ebenfalls zu einer Verschlechterung des Gedächtnisabrufs. Auch die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse des freien Abrufs passen zu dieser Hypothese: Durch die Blockade des MR wird die MR/GR-Balance stark auf die Seite des GR verschoben und eine Verschlechterung des freien Abrufs der emotionalen Texte – und trendweise auch der emotionalen Bilder – ist die Folge. Wie in den Kapiteln 1.2 und 1.3 beschrieben, ist die Wirkung einer Cortisolerhöhung – spricht: Verschiebung des MR/GR-Verhältnisses auf die GR-Seite – recht spezifisch auf

emotionale Inhalte, was hier beobachtet und bestätigt werden konnte. Untermauert wird dies zusätzlich durch die in der Literatur beschriebene Tatsache, dass der MR neben dem Hippocampus auch in der Amygdala stark exprimiert wird (*Patel et al., 2000; Pryce, 2008*), deren basolateraler Komplex (BLA) spezifisch am Wiederabruf emotionaler Inhalte beteiligt ist (*Buchanan, 2007*) und stark mit dem Hippocampus interagiert (*Cahill & McGaugh, 1996; Roozendaal et al., 2009*). Wie in den Kapiteln 1.2 und 1.3 erwähnt, ist die BLA-Aktivität sogar notwendig für die gedächtnismodulatorischen Effekte der Glucocorticoide sowohl bei der Konsolidierung als auch beim Abruf. Es könnte also sein, dass eine Verschiebung des MR/GR-Verhältnisses auch Neurone der Amygdala beeinflusst und somit durch einen weiteren Weg neben der direkten Wirkung auf hippocampale Neurone, nämlich mittels Projektionen von BLA-Neuronen in den Hippocampus, eine Gedächtnismodulation von spezifisch emotionalen Inhalten stattfindet. Dieser Effekt könnte mit dafür verantwortlich sein, dass nur emotionale, nicht aber neutrale Gedächtnisinhalte von einer Verschiebung des MR/GR-Gleichgewichts betroffen sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern also weitere Hinweise dafür, dass für die als umgekehrt U-förmige Kurve bezeichnete Dosis-Wirkungsbeziehung von Glucocorticoiden auf das Gedächtnis ein Gleichgewicht zwischen MR- und GR-Aktivität zugrunde liegt. Die Spitze der U-Kurve, also die Situation, in der Lernen und Abruf am besten funktioniert, würde demnach durch eine solche GC-Konzentration erreicht, die das MR/GR-Verhältnis weit auf die Seite des MR bringt. Da der MR eine 6-8fach höhere Affinität aufweist und in Ruhebedingungen bereits zu 90% aktiviert ist (*Reul & de Kloet, 1985*), ist diese GC-Konzentration am ehesten in Ruhe- oder sehr leichten Stresssituationen zu finden. Eine weitere Erniedrigung der GC-Spiegel führt zu einer nachlassenden MR-Besetzung und damit indirekt zu einer Verschiebung des MR/GR-Verhältnisses in Richtung des GR. Eine Erhöhung der GC-Spiegel aus dem Ruhezustand führt zu einer vermehrten Aktivierung der GRs und rückt damit ebenfalls das MR/GR-Verhältnis in Richtung des GR – bildlich gesprochen bewegt man sich von der Spitze des umgedrehten U in Richtung des Randes. Ebenso verhält es sich mit einer Verringerung der MR-Aktivität durch MR-Blockade.

Eventuell könnte eine weitere Abnahme der MR-Aktivität, die beispielsweise durch Erhöhung der Spironolactondosierung herbeigeführt werden könnte, auch den Abruf neutraler Gedächtnisinhalte verschlechtern. Hinweise darauf gibt es: Rimmele et al. (2010) differenzierten in ihrer Studie ebenfalls zwischen emotionalen und neutralen Inhalten und fanden, dass extrem niedrige Cortisolspiegel sowohl den Abruf emotionaler als auch neutraler In-

halte verschlechterten. Hier müssen weitere Forschungsaufwendungen unternommen werden, um festzustellen, ob eine stärkere MR-Blockade tatsächlich im Sinne einer generellen Gedächtnishemmung wirkt oder nicht. Außerdem ist es sinnvoll, das oben geschilderte MR/GR-Balance-Modell durch Blockade des GR zu überprüfen. Dies sollte – sofern die Hypothese zutreffend ist – zu einer verbesserten Gedächtnisabrufleistung führen, da das MR/GR-Verhältnis auf die Seite des MR verlagert wird.

Nichtsdestotrotz gibt es auch Studien, die mit den hier gefundenen Ergebnissen nicht übereinstimmen. Otte et al. (2007) konnten durch MR-Blockade mittels Spironolacton keine Verschlechterung des deklarativen, sondern nur des prozeduralen Gedächtnisses feststellen. Sie gaben dabei eine Gesamtdosis von 900mg Spironolacton, aufgeteilt in drei Einzeldosen zu je 300mg, erreichten also eine eher noch höhere Blockade des MR. Allerdings lag ein Schwerpunkt ihrer Studie auf der Wechselwirkung mit experimentell hervorgerufenen Paniksymptomen durch ein Cholecystokin-Tetrapeptid (CCK-4). Es ist nicht auszuschließen, dass die Gabe dieser Substanz, die etwa 3 Stunden vor Beginn der Lernaufgabe und etwa 4 Stunden nach der ersten Spironolactongabe erfolgte, zu deren anders lautenden Ergebnissen beitrug. Außerdem fand die Lernaufgabe nur 30 Minuten vor dem Abruf und damit schon unter Spironolactoneinfluss statt und es wurden andere Tests verwendet. Diese Abweichungen im Studiendesign erklären möglicherweise die unterschiedlichen Ergebnisse.

Darüber hinaus kann auch die interessante Frage nach dem möglichen Einfluss eines membranständigen MR (s.a. Kap. 1.4) durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht weiter beleuchtet werden. Khaksari et al. (2007) konnten im Tierversuch durch Blockade des MR mittels Spironolacton, nicht aber durch Blockade der Proteinsynthese mittels Anisomycin, eine Verschlechterung des Gedächtnisabrufs durch GC-Gabe verhindern. Eine GR-Blockade mit Mifepriston (RU 486) verhinderte ebenfalls nicht die GC-induzierte Verschlechterung des Gedächtnisabrufs – was gegen die oben erläuterte MR/GR-Balance-Hypothese spricht. Allerdings führten Khaksari et al. bereits 60 Minuten nach Substanzgabe den Gedächtnisabruf durch, also nach einer deutlich kürzeren Zeit als in der vorliegenden Arbeit. Es ist sehr wahrscheinlich, dass aufgrund dieser kürzeren Zeitspanne die Auswirkungen der intrazellulären GC-Rezeptoren, die wie bereits beschrieben als Transkriptionsfaktoren wirken und damit vergleichsweise langsam einsetzende, auf veränderter Proteinbiosynthese basierende Veränderungen induzieren, nicht oder nur schwach zum Ergebnis der zitierten Studie beitrugen, zumal eben gerade die Blockade der Proteinbiosynthese keine Auswirkungen auf den Gedächtnisabruf hatte. Es ist also durchaus möglich, dass es

eine schnelle, kurzwirksame Reaktion auf GC-Erhöhung gibt, die auf membranständigen MRs und GRs basiert, und dass Veränderungen, denen eine Verschiebung der MR/GR-Balance zugrunde liegt, erst nach etwas längerer Zeit einsetzen, da sie auf intrazellulären Rezeptoren beruhen. Die vorliegende Arbeit kann hierzu keinen Aufschluss geben, da zwischen der ersten Spironolactongabe und dem Lernabruf etwa 9 Stunden liegen. Hier sind ebenfalls weitere Forschungsaufwendungen nötig, die dieser Frage nachgehen.

Die **Wiedererkennung** der Texte und Bilder war durch die Gabe von Spironolacton unbeeinflusst. Nach meinem Kenntnisstand wurden bislang noch in keiner Studie die Auswirkungen einer MR-Blockade speziell auf die Wiedererkennung von Gedächtnisinhalten untersucht, allerdings wurde in anderen Studien sowohl durch Erhöhung (*de Quervain et al., 2000; de Quervain et al., 2003; Buchanan et al., 2006*) als auch durch Erniedrigung des Cortisolspiegels (*Rimmele et al., 2010*) keine Beeinflussung der Wiedererkennung festgestellt. Dieser Unterschied zwischen Wiederabruf und Wiedererkennung könnte dadurch zu erklären sein, dass unterschiedliche Gehirnareale und -systeme beteiligt sind. Für den Wiederabruf von Gedächtnisinhalten ist eine fein abgestimmte Interaktion zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Hippocampus notwendig, die Wiedererkennung hängt weniger stark von der Funktion des Hippocampus ab (*Mayes et al., 2002; Holdstock et al., 2005*). Wie bereits beschrieben wird der MR im Hippocampus besonders stark exprimiert, was diesen wahrscheinlich sehr empfindlich auf Änderungen des MR/GR-Verhältnisses reagieren lässt.

4.3 Kontrollvariablen

In der vorliegenden Arbeit wurden einige Kontrollvariablen untersucht, die ihrerseits auch die Gedächtnisleistung beeinflussen könnten. Im Falle der Befindlichkeit und der Stimmung fanden sich keine signifikanten Unterschiede, ebenfalls nicht bei der Aufmerksamkeit. Letzteres steht im Widerspruch zu Otte et al. (2007), die eine Verschlechterung der Aufmerksamkeit – gemessen beim d2-Test – fanden, wobei sie insgesamt 900mg Spironolacton gaben. Dieser Unterschied in der Dosierung könnte die unterschiedlich lautenden Ergebnisse erklären.

Bei der Untersuchung des Schlafes findet sich ein Trend ($p=0,09$) zu weniger SWS in der zweiten Nachthälfte unter Spironolacton. Es ist bekannt, dass der SWS bei der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten eine Rolle spielt (*Diekelmann & Born, 2010*), wobei es aber dennoch recht unwahrscheinlich ist, dass dieser Effekt für die Ergebnisse

dieser Arbeit verantwortlich ist. Das Lernen der Inhalte fand bereits 2 Tage zuvor statt und die Effekte einer SWS-Suppression in der zweiten Nachthälfte der Experimentalnacht dürften daher vernachlässigbar sein. Außerdem gab es in der ersten Nachthälfte, in der wesentlich mehr SWS auftritt und die daher eine wichtigere Rolle für die Konsolidierung von deklarativen Inhalten spielt (*Diekelmann & Born, 2010*), keine Unterschiede zwischen Spironolacton und Placebo.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: In Tier- wie in Humanversuchen konnte beobachtet werden, dass sowohl erhöhte als auch stark erniedrigte Glucocorticoidspiegel zu einer Verschlechterung des Abrufs von Gedächtnisinhalten führen, wodurch sich die Hypothese einer Dosis-Wirkungsbeziehung im Sinne eines umgedrehten U ergab. Als Grundlage hierfür wird eine veränderte Glucocorticoid-Rezeptorbesetzung an den Neuronen gesehen, wobei nicht abschließend geklärt ist, welcher Rezeptor auf welche Art beteiligt ist. Durch eine Blockade des Mineralocorticoidrezeptors sollte dies in der vorliegenden Arbeit näher beleuchtet werden.

Methoden: 16 gesunde, männliche Probanden nahmen an der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie teil. Zur Untersuchung des Gedächtnisses wurden standardisierte emotionale und neutrale Texte und Bilder verwendet, die die Probanden zwei Tage zuvor gelernt hatten. Vor dem Abruf verbrachten sie die Nacht im Schlaflabor und erhielten um 23:00 Uhr und um 4:00 Uhr entweder jeweils 200mg Spironolacton oder Placebo. Nach zwei Wochen wurde der Versuch entsprechend mit der Gabe der jeweils korrespondierenden Substanz durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen (within-subject Design).

Ergebnisse: Unter Spironolacton fand sich eine signifikante Verschlechterung des freien Abrufs der emotionalen Texte und trendweise auch der emotionalen Bilder, die neutralen Inhalte waren unbeeinflusst. Die Wiedererkennung aller Inhalte war ebenfalls unbeeinflusst. Emotionale Gedächtnisinhalte wurden besser erinnert als neutrale. Bei der Aufmerksamkeit, Stimmung und Befindlichkeit traten keine signifikanten Unterschiede auf. Unter Spironolacton fand sich eine erhöhte Cortisolkonzentration in den Morgenstunden im Vergleich zu Placebo; ACTH, Adrenalin und Noradrenalin waren gleich hoch.

Diskussion: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern weitere Hinweise darauf, dass der o.g. umgekehrt-U-förmigen Dosis-Wirkungsbeziehung ein Zusammenspiel der MR- und GR-Aktivität zugrunde liegt. Eine optimale Gedächtnisabrufleistung wird dann erreicht, wenn das Gleichgewicht zwischen MR- und GR-Aktivität weit auf der Seite des MR liegt, aufgrund dessen 6-8fach höheren Affinität also am ehesten in Ruhesituationen. Verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten des GR, so resultiert daraus eine Verschlechterung des Gedächtnisabrufs.

6. Literaturverzeichnis

- Abercrombie H, Kalin N, Thurow M, Rosenkranz M, Davidson R (2003): *Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information.* Behav Neurosci, 117: 505-516
- Baddeley, A (2001): *Is working memory still working?* Am Psychol, 56: 851-64
- Beckwith BE, Petros TV, Scaglione C, Nelson J (1986): *Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males.* Physiol Behav, 36: 283-286
- Berger S, Wolfer DP, Selbach O, Alter H, Erdmann G, Reichardt HM (2006): *Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity.* Proc Natl Acad Sci USA, 103: 195-200
- Bohus B, Lissak K (1968): *Adrenocortical hormones and avoidance behaviour of rats.* Int J Neuropharmacol, 7: 301-306
- Born J, Hansen K, Marshall L, Moelle M, Fehm HL (1999): *Timing the end of nocturnal sleep.* Nature, 397: 29-30
- Bradley MM, Greenwald MK, Petry MC, Lang PJ (1992): *Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory.* J Exp Psychol Learn Mem Cogn 18: 379–390
- Brickenkamp R: *Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test.* Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1994 (8. Auflage)
- Buchanan TW, Lovallo WR (2001): *Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans.* Psychoneuroendocrinology, 26: 307-317
- Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R (2006): *Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response.* Learn Mem, 13: 382-387
- Buchanan TW (2007): *Retrieval of emotional memories.* Psychol Bull, 133: 761-779

- Buchanan TW, Tranel D (2008): *Stress and emotional memory retrieval: effects of sex and cortisol response*. Neurobiol Learn Mem, 89: 134-141
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch H, McGaugh JL (1995): *The amygdala and emotional memory*. Nature, 377: 295-296
- Cahill L, Haier R, Fallon J, Alkire M, Tang C, Keator D, Wu J, McGaugh JL (1996): *Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information*. Proc Natl Acad Sci USA, 93: 8016-8021
- Cahill L, McGaugh JL (1996): *Modulation of memory storage*. Curr Opin Neurobiol, 6: 237-242
- Cahill L, Gorski L, Le K (2003): *Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding*. Learn Mem, 10: 270-274
- Conrad CD, Lupien SJ, Thanasoulis LC, McEwen BS (1997): *The effects of type I and type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behaviour and spatial memory in the Y-maze*. Brain Res, 759: 76-83.
- de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998): *Brain corticosteroid receptor balance in health and disease*. Endocr Rev, 19: 269-301
- de Kloet ER, Oitzl MS, Joels M (1999): *Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?* Trends Neurosci, 22: 422-426
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005): *Stress and the Brain: From adaptation to disease*. Nat Rev Neurosci, 6: 463-75.
- de Quervain D, Roozendaal B, Nitsch R, McGaugh JL, Hock C (2000): *Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans*. Nature Neuroscience, 3: 313-314

- de Quervain D, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch R, 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 D, Aerni A, Roozendaal B (2007): *Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits.* Am J Psychiatry, 164: 967-969
- de Quervain D, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B (2009): *Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease.* Front. Neuroendocrinol., 30: 358-370
- Deuschle M, Weber B, Colla M, Muller M, Kniest A, Heuser I (1998): *Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans.* Neuroendocrinology, 68: 355-360
- Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG (2003): *Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism.* J Neurosci, 23: 4850-4857
- Diekelmann S, Born J (2010): *The memory function of sleep.* Nat Rev Neurosci, 11: 114-126
- Domes G, Heinrichs M, Reichwald U, Hautzinger M (2002): *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: high responders exhibit enhanced declarative memory performance.* Psychoneuroendocrinology, 27: 843-853
- Domes G, Rothfischer J, Reichwald U, Hautzinger M (2005): *Inverted U-function between salivary cortisol and retrieval of verbal memory after hydrocortisone treatment.* Behav Neurosci, 119: 512-517
- Elzinga BM, Bakker A, Bremner JD (2005): *Stress-induced cortisol elevations are associated with impaired delayed, but not immediate recall.* Psychiatry Res, 134: 211-223

- Flood J, Vidal D, Bennett E, Orme A, Vasquez S, Jarvik M (1978): *Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids*. *Pharmacol Biochem Behav*, 8: 81-87
- Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L (1973): *ACTH and Cortisol Secretory Patterns in Man*. *J Clin Endocrinol Metab*, 36: 1058-1068
- Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, Holsboer F (2000): *Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone*. *Psychoneuroendocrinology*, 30: 771-784
- Holdstock JS, Mayes AR, Gong QY, Roberts N, Kapur N (2005): *Item recognition is less impaired than recall and associative recognition in a patient with selective hippocampal damage*. *Hippocampus*, 15: 203-215
- Joels M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER (2008): *The coming out of the brain mineralocorticoid receptor*. *Trends Neurosci*, 31: 1-7
- Kalman BA, Spencer RL (2002): *Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain*. *Endocrinology*, 143: 4184-4195
- Karst H, Berger S, Turiault M, Tronche F, Schütz G, Joels M (2005): *Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 19204-19207
- Kellner M, Baker DG, Yassouridis A, Bettinger S, Otte C, Naber D (2002): *Mineralocorticoid receptor function in patients with posttraumatic stress disorder*. *Am J Psychiatry*, 159: 1938-1940
- Khaksari M, Rashidi-Pour A, Vafaei AA (2007): *Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats*. *Neuroscience*, 149: 729-738

- Kovacs G, Telegdy G, Lissak K (1977): *Dose-dependent action of corticosteroids on brain serotonin content and passive avoidance behavior*. *Horm Behav*, 8: 155-165
- Kuhlmann S, Kirschbaum C, Wolf OT (2005a): *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, Piel M, Wolf OT (2005b): *Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men*. *J Neurosci*, 25: 2977-2982
- Kuhlmann S, Wolf OT (2006): *Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men*. *Behav Neurosci*, 120: 217-223
- Lang, Bradley & Cuthbert (2005): *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL
- Lupien SJ, Gillin C, Hauger R (1999): *Working Memory Is More Sensitive Than Declarative Memory to the Acute Effects of Corticosteroids: A Dose-Response Study in Humans*. *Behavioral Neuroscience*, 113: 420-430
- Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV (2002): *The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations*. *Psychoneuroendocrinology*, 27: 401-416
- Mayes AR, Holdstock JS, Isaac CL, Hunkin NM, Roberts N (2002): *Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus*. *Hippocampus*, 12: 325-340
- Oitzl MS, de Kloet ER (1992): *Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning*. *Behav Neurosci*, 106: 62-71
- 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

- Otte C, Moritz S, Yassouridis A, Koop M, Madrischewski AM, Wiedemann K, Kellner M (2007): *Blockade of the mineralocorticoid receptor in healthy men: effects on experimentally induced panic symptoms, stress hormones, and cognition.* Neuropsychopharmacology, 32: 232-238
- Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace M, Schatzberg AF (2000): *Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain.* J Psychiatr Res, 34: 383-392
- Pelletier JG, Likhtik E, Filali M, Pare D (2005): *Lasting increases in basolateral amygdala activity after emotional arousal: implications for facilitated consolidation of emotional memories.* Learn Mem, 12: 96-102
- Prager EM, Johnson LR (2009): *Stress at the synapse: signal transduction mechanisms of adrenal steroids at neuronal membranes.* Sci Signal, Sep 1;2(86):re5
- Pryce CR (2008): *Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: inter-species and intra-species differences.* Brain Res Rev, 57: 596-605
- Rechtschaffen A, Kales A (1968): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep of Human Subjects.* National Institutes of Health, publication 204 ed. Washington DC: United States Government Printing Office
- Reul JM, de Kloet ER (1985): *Two receptor systems for corticosterone in rat brain: micro-distribution and differential occupation.* Endocrinology, 117: 2505-2511
- Rimmele U, Meier F, Lange T, Born J (2010): *Suppressing the morning rise in Cortisol impairs free recall.* Learn Mem, 17: 186-190
- Rooyendaal B, McGaugh JL (1996): *Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task.* Neurobiol. Learn Mem, 65: 1-8

- Roozendaal B, Portillo-Marquez G, McGaugh JL (1996): *Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning*. Behav Neurosci, 110: 1074-1083
- Roozendaal B, Williams C, McGaugh JL (1999): *Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala*. Eur J Neuroscience, 11: 1317-1323
- Roozendaal B (2000): *Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation*. Psychoneuroendocrinology, 25: 213-238
- Roozendaal B, Griffith Q, Buranday J, de Quervain D, 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 D, Schelling G, McGaugh JL (2004a): *A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats*. Neurobiol Learn Mem, 81: 150-154
- Roozendaal B, Hahn E, Nathan S, de Quervain D, 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, Okuda S, de Quervain D, McGaugh JL (2006a): *Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions*. Neuroscience, 138: 901-910
- Roozendaal B, Okuda S, van der Zee EA, McGaugh JL (2006b): *Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala*. Proc Natl Acad Sci USA, 103: 6741-6746
- Roozendaal B, McEwen B, Chattarji S (2009): *Stress, memory and the amygdala*. Nat Rev Neurosci, 10: 423-433

- Sandi C, Rose SP (1994): *Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks*. Eur J Neurosci, 6: 1292-1297
- Schmidt R, Lang F, Thews G (2005): *Physiologie des Menschen*. 29. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- Schürer-Necker E (1994): *Gedächtnis und Emotion: Zum Einfluss von Emotionen auf das Behalten von Texten*. Psychologie Verlags Union, München
- 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
- Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA (1998): *Evidence for Mineralocorticoid Receptor Facilitation of Glucocorticoid Receptor-Dependent Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity*. Endocrinology, 139: 2718-2726
- Sternberg, S (1966): *High-speed scanning in human memory*. Science, 153: 652-654
- Tewes U (1991): *HAWIE-R. Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991*. 2. Auflage, Hogrefe-Verlag, Göttingen
- Wagner U, Gais S, 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, Born J (2005): *Effects of Cortisol Suppression on Sleep-Associated Consolidation of Neutral and Emotional Memory*. Biol Psychiatry, 58: 885–893
- Watson, D., & Clark, L. A. (1988): *Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales*. J Pers Soc Psychol, 54: 1063-1070

- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L (1971): *Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 33: 14-22
- Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S (2007): *Is the cortisol awakening rise a response to awakening?* Psychoneuroendocrinology, 32: 358-366
- Yau JL, Olsson T, Morris RG, Meaney MJ, Seckl JR (1995): *Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: relationship with spatial learning in young and aged rats.* Neuroscience, 66: 571-581
- Yau JL, Noble J, Seckl JR (1999): *Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats.* Neurosci Lett, 277: 45-48
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003): *The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans.* J Clin Endocrinol Metab, 83: 3339-3345

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Jan Born danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Frau Dr. Ulrike Rimmele und Frau Dr. Tanja Lange für die Anleitung und stets hilfreiche Unterstützung meiner Arbeit, sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und dem Verfassen der Dissertationsschrift.

Frau Flurina Meier danke ich für die exzellente Einarbeitung in die Versuchsdurchführung im Institut für Neuroendokrinologie und für die „Starthilfe“ beim Beginn der Versuche.

Meinem Freund und Kommilitonen Timo Günther danke ich herzlich für die gemeinsamen Versuchsnächte und die stets hervorragende Zusammenarbeit.

Für die Einweisung in die Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnung und in die diesem Zweck dienende Software danke ich Frau Dipl.-Psych. Susanne Diekelmann. Außerdem möchte ich mich für die zahlreichen kleinen und großen Hilfestellungen bei technischen Problemen und Fragen zum Material bei den Mitarbeitern des Instituts für Neuroendokrinologie, insbesondere Frau Dipl.-Psych. Ines Wilhelm, Herrn Dr. Christian Benedict, Herrn Dr. Manfred Hallschmid und Frau Dipl.-Psych. Sabine Groch, bedanken.

Frau Anja Niepelt und Frau Anja Otterbein danke ich für die Besorgung der Materialien und für die Unterstützung bei sämtlichen Verwaltungsangelegenheiten.

Für die Durchführung der Hormonbestimmungen danke ich den MTAs im Labor der Neuroendokrinologie, Frau Ingrid von Lützu, Frau Heidi Ruf und Frau Christiane Otten.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir das Studium und diese Dissertation durch Ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Corinna, die mir nicht nur während der Versuchsdurchführung stets aufbauend und ermutigend zur Seite stand und für deren Zuneigung und Unterstützung ich jeden Tag aufs Neue dankbar bin.

8. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Jonas Klameth
Geburtsdatum und -ort: 13. Mai 1984 in Düsseldorf
Anschrift: Kleine Klosterkoppel 6
23562 Lübeck
Familienstand: verheiratet mit Corinna



SCHULAUSBILDUNG

1990 – 1994 Grundschule Nebringen
1994 – 2003 Andreae Gymnasium Herrenberg
2003 Abitur

ZIVILDIENTST

2003 – 2004 Rettungshelfer beim DRK Kreisverband Böblingen

STUDIUM

2004 – 2005 Studium der Mikrosystemtechnik an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2005 – 2007 Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt, an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/2007 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2007 – 2011 Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt, an der Universität zu Lübeck
02/2010 – 01/2011 Praktisches Jahr in den Fachgebieten Anästhesie, Innere Medizin und Chirurgie
05/2011 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

PROMOTION

2008 – 2009 Versuchsdurchführung und -auswertung
2009 – 2010 Verfassen der Dissertation