

**Die Bedeutung β -adrenerger Mechanismen für
sozial unterstütztes deklaratives Lernen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Simon Mayer
aus Neuss

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Maier
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 17. März 2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Maier

Meinen Eltern
Renate und Thomas Mayer
sowie meinem Bruder
David Mayer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Das Gesicht als Überträger sozio-emotionaler Informationen	8
1.1.1 Lernen durch soziale Interaktion	8
1.1.2 Anatomische Substrate der Gesichtererkennung	9
1.1.3 Die Rolle der Amygdala	9
1.2 Das deklarative Gedächtnis	10
1.2.1 Assoziatives Lernen	12
1.3 Gedächtnis und Emotionen	13
1.3.1 Die Amygdala und das emotionale Gedächtnis	13
1.3.2 Zwei Dimensionen von Emotionen	13
1.4 Noradrenalin	14
1.4.1 Der Locus Coeruleus	15
1.4.2 Rezeptoren	16
1.4.3 Pharmakologische Manipulation des Noradrenalin-Systems	16
1.5 Verstärkungslernen und Dopamin	17
1.6 Ziel der Untersuchung	18
2 Methoden	20
2.1 Probanden	20
2.2 Studienablauf	20
2.3 Lernexperiment	21
2.3.1 Programmablauf	21
2.3.2 Stimulusmaterial	24
2.3.3 Feedback-Stimuli	24
2.4 Propranolol	26
2.5 Neuropsychologische Tests	28
2.6 Datenanalyse	30

2.7	Zusammenfassung weiterer Teilerperimente	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Ergebnisse des Lernexperiments	32
3.1.1	Lernleistung in der Placebo-Gruppe	33
3.1.2	Lernleistung in der Propranolol-Gruppe	34
3.1.3	Vergleich der Propranolol- mit der Placebo-Gruppe	35
3.1.4	Reaktionszeiten	36
3.1.5	Einfluss der Propranolol-Gabe auf das Lernen mit neutralem Feedback	37
3.1.6	Nicht ausgeführte Zuordnungen	38
3.1.7	Propranolol-Plasmaspiegel	38
3.2	Neuropsychologie	39
3.3	Ergebnisse weiterer Teilerperimente	41
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	43
4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
FEEST	Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IQ	Intelligenzquotient
LC	Locus Coeruleus
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
mRNA	Messenger RNA
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B
NARI	Noradrenaline Reuptake Inhibitor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Das Gesicht als Überträger sozio-emotionaler Informationen

Das Wahrnehmen und Erkennen von Gesichtern ist eine der am höchsten entwickelten visuellen Fähigkeiten des Menschen. Das Gesicht einer Person ist der Stimulus, welcher am engsten mit der Identität einer Person assoziiert ist und dessen Wahrnehmung auf raschem Wege ermöglicht, eine Fülle an Informationen über die Stimmung und Intention eines Menschen zu erlangen. Wird ein emotionaler Gesichtsausdruck gebildet, umfasst dieses immer sowohl Aspekte einer emotionalen Reaktion als auch von intentionaler, sozialer Kommunikation (Darwin, 1872; Russell und Fernandez-Dols, 1997). Bestimmte Situationen können jedoch den einen oder den anderen Aspekt in den Vordergrund stellen, wie der unfreiwillig gebildete Gesichtsausdruck, der eine intensive emotionale Reaktion begleitet oder der willkürlich aufgrund von sozialen Konventionen angepasste Gesichtsausdruck (Adolphs, 2002). Das Erkennen von Gesichtern sowie das Imitieren von Gesichtsausdrücken gehört zu den ersten perzeptuellen und motorischen Fähigkeiten, die von Säuglingen bereits im Alter von zwei Monaten gelernt werden (Morton und Johnson, 1991) und ist von herausragender Bedeutung für eine effektive soziale Interaktion. Dabei müssen für das Erkennen von Emotionen und für die soziale Interaktion die veränderlichen Aspekte des Gesichtsausdruckes verarbeitet werden, wie Bewegungen der Augen oder des Mundes. Die Identifizierung einer Person hingegen erfolgt anhand der Gesichtsmerkmale, die keiner Veränderung durch die Mimik unterliegen (Haxby et al., 2000). Nirgends sind Emotionen eindeutiger sichtbar und besser unterscheidbar als im Ausdruck des Gesichts. Die am häufigsten wiedergegebenen und erkannten Emotionen umfassen Wut, Ekel, Angst, Traurigkeit, Freude und Überraschung (Ekman, 1999).

1.1.1 Lernen durch soziale Interaktion

Für den Menschen ist die Fähigkeit zu Lernen eine Grundvoraussetzung, um sich an die Gegebenheiten des Lebens und der Umwelt anzupassen. Das Lernen wird dabei entscheidend gesteuert durch die Konsequenzen des eigenen Handelns, im gesellschaftlichen Umfeld im Besonderen durch die sozial-emotionalen Reaktionen unserer Mitmenschen im Rahmen sozialer Interaktion (Dashiell, 1930; Gates und Rissland, 1923). Das menschliche Gesicht, als Überträger sozio-emotionaler Informationen, hat dabei entscheidende Bedeutung als Rückmeldung auf unser Han-

deln. So erfüllen emotionale Gesichtsausdrücke im täglichen Leben eine wichtige Funktion als sozial-emotionale Rückmeldungen, die uns helfen unser Verhalten an unsere Umwelt anzupassen (Blair, 2003).

1.1.2 Anatomische Substrate der Gesichtererkennung

Als Folge fokaler Hirnschäden kann der Mensch selektiv die Fähigkeit verlieren vertraute Gesichter zu erkennen, wohingegen andere Objekte weiterhin normal erkannt werden (Hecaen und Angelergues, 1962; McNeil und Warrington, 1993). Dieses als *Prosopagnosie* bezeichnete Syndrom lieferte die ersten Hinweise, dass die Wahrnehmung von Gesichtern durch spezielle neurale Strukturen erfolgt (Benton, 1980; Damasio et al., 1982; Sergent und Signoret, 1992). Tatsächlich ist für das Erkennen und Verarbeiten von Gesichtern ein komplexes Netzwerk neuraler Strukturen notwendig (Haxby et al., 2000), dessen Kern drei bilaterale Regionen im extrastriatalen okzipito-temporalen visuellen Kortex bilden: diese liegen im lateralen fusiformen Gyrus, im superioren temporalen Sulkus sowie in den inferioren okzipitalen Gyri (Halgren et al., 1999; Haxby et al., 1999; Hoffman und Haxby, 2000; Ishai et al., 1999; Kanwisher et al., 1997). Zusätzlich zu diesen drei zentralen Regionen sind noch andere Gehirnregionen beteiligt, die einbezogen werden, um die Signifikanz der am Gesicht erfassten Informationen zu verarbeiten (Haxby et al., 2002). So löst zum Beispiel die Wahrnehmung des Gesichtsausdruckes Aktivierungen in der Amygdala aus, welche für die Verarbeitung von Emotionen bedeutsam ist (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Phillips et al., 1997; Phillips et al., 1998).

1.1.3 Die Rolle der Amygdala

Nach dem Modell von Haxby et al. (2002) erfolgt die Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke im Zusammenspiel des extrastriatalen visuellen Kortex (für die visuelle Analyse des Gesichts) mit den neuralen Strukturen, die für die Verarbeitung von Emotionen notwendig sind, insbesondere der Amygdala und der Insula. In mehreren Studien konnten mittels funktioneller Bildgebung (Hurlemann et al., 2010b; Vuilleumier und Pourtois, 2007) als auch mit Hilfe intrakranieller Ableitung hirnelektrischer Aktivität (Fried et al., 1997; Fried et al., 2002) beim Menschen Aktivierungen der Amygdala während des Betrachtens emotionaler Gesichtsausdrücke gezeigt werden. Die Amygdala scheint dabei für die Verarbeitung von Angst sowie Reizen, die potenzielle Bedrohung signalisieren, eine besondere Rolle zu spielen. An Patienten mit selektiven, bilateralen Amygdala-Läsionen konnten Defizite im Erkennen ängstlicher Gesichtsausdrücke

cke (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1995; Hurlemann et al., 2007) sowie Schwächen in der sozialen Urteilsfähigkeit (Adolphs et al., 1998) beobachtet werden. Frühere Studien deuteten darauf hin, dass die Amygdala durch ängstliche Gesichtsausdrücke signifikant stärker aktiviert wird als durch andere Gesichtsausdrücke (Morris et al., 1996). Mittlerweile wird der Amygdala jedoch eine generelle Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke zugeschrieben (Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006; Wang et al., 2005; Williams et al., 2005). Basierend auf Unterschieden in den Faserverbindungen sowie in der Zyto-, Myelo- und Chemoarchitektur, kann die Amygdala in eine basolaterale, eine superfizielle und eine zentromediale Subregion unterteilt werden (Amunts et al., 2005). In Kombination von fMRT-Aufnahmen (funktionelle Magnetresonanztomographie) mit zytoarchitektonisch definierten, probabilistischen Karten konnten Aktivitätsänderung, bezogen auf die Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke, vor allem in der superfiziellen und basolateralen Subregion der linken Amygdala festgestellt werden (Hurlemann et al., 2008).

1.2 Das deklarative Gedächtnis

Im Gegensatz zu klassischen Gedächtnistheorien, die eine umschriebene Struktur im Gehirn als Sitz des Gedächtnisses vermuteten, geht man heute davon aus, dass ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen neuronalen Strukturen für die Gedächtnisbildung notwendig ist. Es hat sich die Vorstellung durchgesetzt, dass Gedächtnisinhalte in dem Bereich der Großhirnrinde eingespeichert werden, in dem auch Wahrnehmungsinhalte derselben Art verarbeitet werden. Eine besondere Bedeutung für die Gedächtnisbildung haben die Strukturen des medialen Temporallappens (Scoville und Milner, 1957).

Das menschliche Gedächtnis besteht aus mehreren Subsystemen, die jeweils unterschiedlichen Variablen und Gesetzmäßigkeiten unterliegen und durch verschiedene neurale Strukturen und Mechanismen vermittelt werden (Cermak, 1982; Milner et al., 1968; Moscovitch, 1992; Moscovitch et al., 2005; Warrington und Weiskrantz, 1970). Unterschieden werden das *deklarative Gedächtnis* (auch explizites Gedächtnis), welches Erinnerungen an Fakten und Ereignisse speichert (Cohen und Squire, 1980; Squire, 1992), und das *non-deklarative Gedächtnis* (auch implizites Gedächtnis), welches durch vorangegangene Erfahrungen das Verhalten moduliert, wobei die Erinnerung selbst wie auch das Abrufen der impliziten Gedächtnisinhalte dem Bewuss-

tsein nicht zugänglich sind (Schacter, 1987). Ein Beispiel für implizite Gedächtnisinhalte ist das Lernen wiederholt ausgeführter, komplexer Bewegungsabläufe, obwohl sich der Proband nicht bewusst ist, dass er diese Bewegungen ausführt oder dass sie wiederholt werden. Auch einfaches Konditionieren und Priming-Effekte zählen zu den impliziten Gedächtnisleistungen.

Das deklarative Gedächtnis lässt sich nach Tulving (1972) weiter in ein episodisches Gedächtnis, für individuelle autobiographische Erfahrungen, sowie ein semantisches Gedächtnis, für allgemeines Faktenwissen, unterteilen. Die Bildung von Gedächtnisinhalten erfolgt in mehreren Schritten: Enkodierung, Konsolidierung und Wiederabruf (Retrieval) (Kolb und Wishaw, 1996).

Seit der Veröffentlichung der Studien von Scoville & Millner (1957) an dem Patienten H.M., der aufgrund einer schweren Temporallappenepilepsie beidseits mediotemporal reseziert und daraus resultierend schwer anterograd amnestisch wurde, gelten die Hippokampus-Formation mit den angrenzenden parahippokampalen, ento- und perirhinalen Kortizes als zentrale Strukturen für die Enkodierung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Tierexperimentelle Ergebnisse belegen, dass die für die Bildung deklarativer Gedächtnisinhalte entscheidenden Verbindungen zwischen Hippokampus und den parahippokampalen, peri- und entorhinalen Kortizes hierarchisch organisiert sind (Lavenex und Amaral, 2000). Der Hippokampus bildet die Spitze dieser Hierarchie und erhält seine kortikalen Projektionen primär aus dem entorhinalen Kortex (Amaral et al., 1987; Witter et al., 1989; Witter und Amaral, 1991). Die Afferenzen des entorhinalen Kortex stammen hauptsächlich aus dem parahippokampalen und perirhinalen Kortex (Insausti et al., 1987), die umfassende Projektionen aus den uni- und polymodalen Assoziationskortizes der Temporal-, Frontal- und Parietallappen erhalten (Jones und Powell, 1970; Suzuki und Amaral, 1994; Van Hoesen und Pandya, 1975; Van Hoesen et al., 1975). Der Hippokampus leitet die empfangenen Informationen über reziproke Verknüpfungen wieder an die vorgeschalteten Kortizes zurück, von wo aus wiederum Feedback-Projektionen zum Neokortex bestehen (Lavenex und Amaral, 2000). Der Hippokampus vermag dabei Informationen aus den mediotemporalen Kortizes zu kombinieren und zu erweitern und kann so verschiedene Quellen kortikaler Informationen zu einer Gedächtnisspur integrieren (Eichenbaum, 2000; Squire, 1992).

Die *Enkodierung* beschreibt die initialen Prozesse, während denen sensorische Informationen aufgenommen und in eine Gedächtnisspur umgewandelt werden, also das eigentliche Lernen. In

fmRT-Studien konnte gezeigt werden, dass an den Vorgängen der Enkodierung vor allem die Strukturen des medialen Temporallappens sowie der präfrontale Kortex beteiligt sind (Brewer et al., 1998; Reber et al., 2002; Wagner et al., 1998). Die *Konsolidierung* hingegen beschreibt die mit der Zeit stattfindende Verfestigung der Gedächtnisinhalte. Der Prozess der Konsolidierung umfasst die schnelle synaptische Konsolidierung innerhalb von Minuten bis Stunden sowie, daran anschließend, die systemische Konsolidierung (Monate bis Jahre), nach deren Abschluss allein neokortikale und eventuell andere extrahippokampale Strukturen für Speicherung und Abruf der Gedächtnisinhalte benötigt werden (Burnham, 1903; Dudai, 2004; Frankland und Bontempi, 2005; McGaugh, 2000).

1.2.1 Assoziatives Lernen

Der Aufbau deklarativer Gedächtnisinhalte wird als *deklaratives Lernen* bezeichnet. Dieses beruht im wesentlichen auf der Bildung von Assoziationen und wird deshalb auch *assoziatives Lernen* genannt (Mayes et al., 2007). Die Bildung von Assoziationen meint hierbei die gedankliche Verknüpfung zweier initial unabhängiger Stimuli und die Einspeicherung dieser Verknüpfung. Ein Beispiel für assoziatives Lernen ist das Verknüpfen eines Stimulus mit einer Kategorie. Es gibt zahlreiche Versuche, in denen das Lernen von Assoziationen zwischen Stimuli und Kategorien vor allem auf zwei verschiedene Arten untersucht wurde: Zum Einen beobachtend (*observational learning*), d.h. die Kategoriezugehörigkeit eines Stimulus wird vor dessen Präsentation bekannt gegeben oder Stimulus und Kategorie werden simultan präsentiert und die Assoziation muss allein durch Beobachtung gelernt werden (Izawa, 1967; Reber und Millward, 1968). Zum Anderen durch Versuch und Irrtum, indem der Proband eine Kategorie vorschlägt und diese durch eine Rückmeldung bestätigt oder widerlegt wird (Ashby und O'Brien, 2007; Maddox et al., 2008; Strange et al., 2005). Ashby et al. (2002) konnten dabei einen generellen Vorteil für das Lernen mit Feedback beobachten, der in Abhängigkeit von der Art der Aufgabe unterschiedlich stark ausgeprägt war.

1.3 Gedächtnis und Emotionen

1.3.1 Die Amygdala und das emotionale Gedächtnis

Erfahrungen und Erlebnisse, die Emotionen auslösen, werden besser erinnert als neutrale, nicht emotionale Erfahrungen. Wenn gesunden Probanden sowohl neutrale als auch emotionale Bilder präsentiert werden, ist bei späterer Überprüfung die Erinnerung an die emotionalen Bilder deutlich stärker als die Erinnerung an die neutralen Bilder (Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Bradley et al., 1992). Gemäß der Hypothese von McGaugh ist der verstärkende Effekt von Emotionen auf das Gedächtnis zurückzuführen auf die modulierenden Einflüsse der Amygdala auf verschiedene Regionen des Gehirns, insbesondere auf die Prozesse der Enkodierung und Konsolidierung innerhalb des medialen Temporallappens (McGaugh et al., 1996; McGaugh, 2000; McGaugh et al., 2002). So steigert die Amygdala sowohl die Aufmerksamkeit und die Wahrnehmung für die Enkodierung (Amaral et al., 2003; Davis und Whalen, 2001) als auch die Stärke der Verfestigung des Gedächtnisinhaltes während der Konsolidierung (LaBar und Cabeza, 2006; McGaugh, 2004; Ritchey et al., 2008). Zahlreiche fMRT-Studien demonstrieren dementsprechend eine hohe Korrelation sowohl zwischen der Amygdala-Aktivierung während der Enkodierung (Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Hamann et al., 1999) als auch während der Konsolidierung (Ritchey et al., 2008) und der später festgestellten Stärke der Erinnerung. Es konnte gezeigt werden, dass diese Gedächtnis-modulierende Funktion der Amygdala in Abhängigkeit steht von einer Aktivierung β -adrenerger Rezeptoren in der Amygdala durch den Neurotransmitter Noradrenalin (Cahill et al., 1994; Hatfield und McGaugh, 1999; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005). Auch für die Neurotransmitter Dopamin und Acetylcholin konnten Hinweise auf einen Einfluss bei der Aktivierung der Amygdala gefunden werden (Introini-Collison et al., 1996; Lalumiere et al., 2004; Lalumiere und McGaugh, 2005; Power et al., 2003). Es ist zu beachten, dass die Amygdala für den Wiederabruf gefestigter emotionaler Gedächtnisinhalte keine Bedeutung zu haben scheint (McGaugh et al., 1996).

1.3.2 Zwei Dimensionen von Emotionen

Emotionen lassen sich anhand von zwei Dimensionen der affektiven Erfahrung charakterisieren: dem *emotionalen Arousal* und der *emotionalen Valenz* (Kensinger, 2004). Das emotionale Arousal beschreibt den Grad der emotionalen Erregung und reicht von sehr beruhigend bis stark aufregend. Die emotionale Valenz hingegen steht für die Wertigkeit der emotionalen Erfahrung, wel-

che sich zwischen stark negativ und stark positiv bewegt (Lang et al., 1993; Russell, 1980). In den Bereichen der olfaktorischen (Anderson et al., 2003) und gustatorischen (Small et al., 2003) Wahrnehmung wurde die Amygdala als entscheidende Struktur für die Verarbeitung des emotionalen Arousal beschrieben und, davon unterscheidbar, der orbitofrontale Kortex für die Verarbeitung der Valenz. Nachfolgende Studien führten zu der Annahme, dass innerhalb des deklarativen Gedächtnisses eine übereinstimmende Unterteilung existiert (Dolcos et al., 2004; Kensinger, 2004; Kensinger und Corkin, 2004). In einer fMRT-Studie konnten Kensinger und Corkin (2004) demonstrieren, dass nur Inhalte mit hohem emotionalem Arousal die Amygdala des Menschen aktivieren und durch deren modulierenden Einflüsse auf den Hippokampus nachfolgend besser erinnert werden. Inhalte mit hoher (positiver oder negativer) Valenz aber fehlendem Arousal führen nicht zu Aktivierungen der Amygdala (Kensinger und Corkin, 2004). Die Amygdala scheint somit durch eine modulierende Wirkung auf die Enkodierung als auch die Konsolidierung einen entscheidenden Einfluss auf die verstärkte Erinnerung deklarativer Gedächtnisinhalte mit hohem emotionalem Arousal zu haben (Richardson et al., 2004).

1.4 Noradrenalin

Das Katecholamin Noradrenalin hat vielfältige Funktionen als Neurotransmitter im ZNS sowie im peripheren sympathischen Nervensystem. Erstmals konnte die Funktion von Noradrenalin als Neurotransmitter im Jahre 1948 in peripheren, sympathischen Nervenzellen durch von Euler beschrieben werden (von Euler, 1956). Für die Funktion der Amygdala bei der Gedächtnisbildung haben noradrenerge Verbindungen eine herausragende Bedeutung. In Tierversuchen wurde demonstriert, dass eine Verstärkung der Noradrenalin-Transmission, durch systemische Medikamentengabe oder lokale Injektionen in die Amygdala, die Erinnerung an emotionale Inhalte verstärkt und dass dieser Effekt durch zentrale Blockade von β -Adrenozeptoren ausgelöscht wird (Liang et al., 1986; McGaugh, 2000, 2004; Phelps und LeDoux, 2005). Auch fMRT-Studien an Menschen zeigen, dass die physiologische Aktivierung der Amygdala durch zentrale Blockade von β -Adrenozeptoren aufgehoben wird (Hurlemann et al., 2010b; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005).

1.4.1 Der Locus Coeruleus

Der größte Teil des Noradrenalins im ZNS entstammt dem Locus Coeruleus (LC), einer umschriebenen Ansammlung Noradrenalin enthaltender Neurone (ca. 16.000 Neuronen pro Hemisphäre) am lateralen Rand des ventralen Abschnittes der Rautengrube. Der LC reagiert mit verstärkter Noradrenalin-Ausschüttung auf Neuheit (*Novelty*) (Sara et al., 1994) und emotionales Arousal (Aston-Jones, 2005; Berridge und Waterhouse, 2003; Foote et al., 1991). Trotz der relativ geringen Anzahl an Neuronen, bilden diese ein immens verzweigtes Netz von Axonen mit Projektionen in nahezu jedes Gehirnareal (Foote et al., 1983). Es gibt Hinweise auf eine regional stark unterschiedliche Verteilung noradrenerger Nervenfasern zwischen und auch innerhalb kortikaler und subkortikaler Strukturen (Lewis et al., 1987; Lewis, 1992; Morrison und Foote, 1986). Die Basalganglien sind als einzige Ausnahme nicht von den noradrenergen Neuronen des LC innerviert (Bouret und Sara, 2005), wohingegen für die Kortizes des Hippokampus und des Kleinhirns sowie für den Neokortex der LC die alleinige Quelle noradrenerger Nervenfasern darstellt (Aston-Jones et al., 1984; Moore und Bloom, 1979). In elektrophysiologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Neurone des LC die synaptische Übertragung in den efferent erreichten Strukturen fördern und so das Niveau der kortikalen Erregung sowie die Aufmerksamkeit auf äußere und innere Stimuli modulieren (Aston-Jones und Bloom, 1981a; Aston-Jones et al., 1991; Berridge et al., 1996; Foote et al., 1980; Waterhouse et al., 1988). Der LC ist somit an der Modulation einer Vielzahl höherer zerebraler Funktionen wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus (Aston-Jones und Bloom, 1981a; Jouvet, 1969), der neuronalen Plastizität (Bear und Singer, 1986; Crow und Wendlandt, 1976; Hopkins und Johnston, 1988), Stress-Reaktionen (Valentino et al., 1993) sowie kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit (Aston-Jones und Bloom, 1981b; Selden et al., 1990) und Lernen (Anlezark et al., 1973; Crow und Wendlandt, 1976; Velly und Cardo, 1982) beteiligt.

Es besteht auch eine dichte Innervation der Amygdala durch die efferenten Neurone des LC (Jones und Yang, 1985; Moore und Bloom, 1979), wobei besonders ausgeprägte Projektionen in die zentralen und basalen Nuklei, inklusive des basolateralen Kerns der Amygdala, zu finden sind (Asan, 1998; Fallon et al., 1978; Jones und Moore, 1977). Die Amygdala ist reziprok wiederum mit dem LC verbunden (Cedarbaum und Aghajanian, 1978; Singewald und Philippu, 1998).

1.4.2 Rezeptoren

Noradrenalin übermittelt seine Wirkung über G-Protein-gekoppelte Adrenozeptoren, den drei α_1 -Rezeptoren (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), den α_2 -Subtypen (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) sowie den drei β -Adrenozeptoren (β_1 , β_2 , β_3) (Hein, 2006). In Studien konnte, durch Nachweis der mRNA der verschiedenen Rezeptor-subtypen, eine unterschiedliche Verteilung der einzelnen Adrenozeptoren über das ZNS belegt werden (McCune et al., 1993; Nicholas et al., 1993b, 1993a; Pieribone et al., 1994). Diese mannigfache Verteilung der Rezeptoren bildet ein System, welches nach der scheinbar ubiquitären und simultanen Freisetzung von Noradrenalin über das ausgedehnte Netzwerk des LC eine lokal spezifische Wirkung des Transmitters ermöglicht (Berridge und Waterhouse, 2003). Die β -Adrenozeptoren sind vor allem für Ihre regulatorischen Funktionen im kardiovaskulären System, in den Atemwegen, im Uterus und für periphere metabolische Funktionen bekannt. Alle drei Subtypen finden sich jedoch auch in unterschiedlicher Ausprägung im gesamten ZNS (Ramos und Arnsten, 2007), wo sie neben der Regulation des sympathischen Tonus auch eine entscheidende Bedeutung für die Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten haben. Ihre Bedeutung wird durch zahlreiche Experimente belegt, in denen gezielt die zentralen β -Adrenozeptoren pharmakologisch stimuliert oder inhibiert wurden und der resultierende Effekt auf die Gedächtnisbildung sowohl am Tier als auch am Menschen beobachtet wurde.

1.4.3 Pharmakologische Manipulation des Noradrenalin-Systems

Durch die Entdeckung der Bedeutung des Locus Coeruleus-Noradrenalin-Systems (LC-NA-System) und β -adrenerger Mechanismen in der Amygdala für das Gedächtnis, erhielt auch die Möglichkeit der pharmakologischen Manipulation des Noradrenalin-Systems erhöhte Aufmerksamkeit. Am Menschen wurden, neben Untersuchungen mit Medikamenten, die die zentrale Noradrenalin-Ausschüttung in Reaktion auf emotionales Arousal verstärken, wie dem NARI (noradrenaline reuptake inhibitor) Reboxetin (Harmer et al., 2003; Harmer et al., 2004; Papps et al., 2002) oder dem α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten Yohimbin (O'Carroll et al., 1999b; Southwick et al., 2002), vor allem mit dem Betarezeptorenblocker Propranolol zahlreiche Experimente durchgeführt. Durch seine hohe Lipophilie überwindet Propranolol gut die Blut-Hirn-Schranke und entfaltet so zentrale Wirkung. Ein häufig genutzter Versuchsaufbau wurde von Larry Cahill entwickelt und verwendet eine Sequenz von Bildern, zu denen entweder eine neutrale oder eine emotional aufwühlende Geschichte erzählt wird, wobei der Grad des emotionalen Arousal anhand von physiologischen Parametern sowie Fragebögen zur Selbsteinschätzung beurteilt wird

(Cahill et al., 1994). Ohne Vorankündigung wird nach einer Woche die Erinnerung an die Geschichte geprüft und quantifiziert. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Gabe von Propranolol vor der Enkodierung selektiv die nachfolgende Erinnerung an die emotionale Geschichte reduziert, die Erinnerung an die neutrale Geschichte hingegen unbeeinflusst lässt (Cahill et al., 1994; Maheu et al., 2004; Reist et al., 2001; van Stegeren et al., 1998; van Stegeren et al., 2005).

1.5 Verstärkungslernen und Dopamin

Die Adaptation des Verhaltens eines Lebewesens, basierend auf positiven und negativen Rückmeldungen, wird auch als *operante Konditionierung* bezeichnet (Staddon und Cerutti, 2003). Die operante Konditionierung beschreibt das Lernen aus den Konsequenzen des eigenen Handelns und beruht im Besonderen auf Belohnung (*reward*) und Bestrafung (*punishment*), durch welche lohnenswertes Verhalten eingepägt und nicht-lohnendes Verhalten reduziert wird.

In Tierversuchen konnten während positiver Verstärkung phasische Entladungen dopaminergener Neurone (*bursts*) im Mesenzephalon beobachtet werden (Schultz et al., 1997; Schultz, 2002). Diese Entladungen fungieren als Lern-Signal und helfen lohnendes Verhalten einzuprägen (Pan et al., 2005; Schultz et al., 1997). Bestrafung ist umgekehrt assoziiert mit einem Abfall der Dopamin-Aktivität (*dips*) (Sato et al., 2003; Schultz et al., 1997). In Einklang mit diesen Beobachtungen zeigen sich beim Menschen während der Verarbeitung von positivem Feedback Aktivierungen im anterioren und posterioren zingulären Kortex, im ventralen Striatum und Putamen sowie im Mesenzephalon (Dreher et al., 2006; Knutson et al., 2005; Marco-Pallares et al., 2007; Nieuwenhuis et al., 2005; Yacubian et al., 2006), die alle Bestandteile des dopaminergen Belohnungssystems sind. Das Gefühl der Belohnung kann durch unterschiedliche Dinge ausgelöst werden; neben intrinsischen Belohnungen (= primäre Verstärker; z.B. Essen, Drogen) und sekundären Belohnungen (z.B. Geld, Lob) sind dopaminerge Neurone besonders sensitiv für aufgabenbezogenes Feedback (Seger, 2008).

1.6 Ziel der Untersuchung

Die Assoziation zwischen einem Stimulus und einer Kategorie kann mit Hilfe unterschiedlicher Rückmeldungen gelernt werden. In diesem Experiment soll näher untersucht werden, wie sich ein menschliches Gesicht als sozial-emotionales Feedback auf deklaratives Lernen im Vergleich zu einer neutralen Rückmeldung auswirkt. Wie einleitend beschrieben ist es bekannt, dass menschliche Gesichtsausdrücke emotionales Arousal auslösen (Dimberg, 1982) und modulierenden Einfluss auf das Verhalten anderer Menschen haben können (Blair, 2003). Man weiß weiter, dass das Lernen von emotionalen Stimuli durch die modulierende Funktion der Amygdala erleichtert wird (Cahill et al., 1995; McGaugh, 2004) und dass diese Modulation abhängig ist von einer noradrenergen Aktivierung (Hurlemann et al., 2010b; Strange et al., 2003; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005). Inwieweit auch deklaratives Lernen neutraler Assoziationen durch die Verwendung sozial-emotionaler Rückmeldungen erleichtert wird und ob dabei eine Abhängigkeit von noradrenerger Aktivierung besteht, soll hier untersucht werden.

Für dieses Experiment wurde eine Lernaufgabe entwickelt, in der Assoziationen zwischen dreistelligen Zahlen, als neutrales Stimulusmaterial, und zwei Kategorien („A“ und „B“) gelernt werden sollen. Die Stimuli wurden auf einem Monitor präsentiert und mussten per Mausklick zu einer der beiden Kategorien „A“ oder „B“ zugeordnet werden. Nach jeder Zuordnung erschien auf dem Monitor eine Rückmeldung über die Richtigkeit der Zuordnung. Dieses Feedback bestand in der Hälfte der Durchgänge aus Bildern eines lächelnden oder zornigen Menschen, als sozial-emotionale Rückmeldung, und in der der anderen Hälfte der Durchgänge aus einem farbigen (grünen oder roten) Signal, als symbolisches, neutrales Feedback. Die Kategorie-Zugehörigkeit der Zahlenstimuli war zufällig und sollte von den Probanden mit Hilfe der Rückmeldungen gelernt werden.

Diese Lernaufgabe wurde von 32 gesunden Probanden durchgeführt. Die Hälfte der Probanden erhielt unter doppelter Verblindung vor dem Experiment den β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol, die andere Hälfte ein Placebo. Auf diese Weise sollten die folgenden Fragen untersucht werden: a) Wird das Lernen von Stimulus-Kategorie-Assoziationen mit Hilfe von sozial-emotionalen Rückmeldungen erleichtert im Vergleich zum Lernen mit einem neutralen, symbolischen Feedback? b) Kann ein eventueller Vorteil beim Lernen mit sozial-emotionalem Feedback

durch die Applikation des β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol aufgehoben werden und ist dieser somit abhängig von einer zentralen noradrenergen Aktivierung der Amygdala?

2 Methoden

2.1 Probanden

An der Untersuchung nahmen 32 gesunde Probanden teil, 16 weibliche (Alter im Mittel $23,8 \pm 1,11$ Jahre, Altersspanne 23 – 27) und 16 männliche (Alter im Mittel $24,1 \pm 2,28$ Jahre, Altersspanne 21-30). Alle Probanden waren Rechtshänder und litten zum Zeitpunkt der Untersuchung an keiner neurologischen, psychiatrischen oder schweren internistischen Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich alle Probanden im Studium oder in der Berufsausbildung und hatten im Mittel 17,6 Ausbildungsjahre (Educational Years) hinter sich. Sie wurden über Aushänge angeworben und erhielten für die Teilnahme eine Aufwandsentschädigung. Als allgemeine Ausschlusskriterien galten, aufgrund des Einsatzes von Propranolol, schwere Allgemeinerkrankungen, bronchiale Hyperreagibilität, Psoriasis, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Propranolol oder anderen β -Adrenozeptor-Antagonisten, Einnahme von Medikamenten (Ausnahme: Kontrazeptiva) sowie aktuelle Schwangerschaft bzw. Stillzeit.

Das Experiment wurde auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Die Probanden wurden im Vorfeld über die Untersuchung aufgeklärt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Sie wurden in zwei homogene Gruppen à 16 Probanden (jeweils acht weibliche und acht männliche) aufgeteilt. Unter doppelter Verblindung bekamen die Probanden der einen Gruppe vor dem Lernen Propranolol, die Probanden der anderen Gruppe ein Placebo verabreicht.

2.2 Studienablauf

Die Probanden wurden mindestens 24 Stunden vor dem Experiment hinsichtlich des Vorliegens etwaiger Ausschlusskriterien für die Einnahme von Propranolol befragt und über mögliche Nebenwirkungen des Medikaments sowie Hintergrund und Ablauf der Studie aufgeklärt. Zunächst wurden mit den Probanden die unten aufgeführten neuropsychologischen Tests und Fragebögen (siehe 2.5 Neuropsychologische Tests) bearbeitet und damit die Eignung der Teilnehmer überprüft. Vor der Medikamentengabe wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci und die Herzfrequenz gemessen sowie die subjektive Befindlichkeit mit Hilfe der Befindlichkeits-Skala (von Zerssen,

1975) und der Beschwerden-Liste (von Zerssen, 1976) erfasst. Unter doppelter Verblindung erhielten die Probanden anschließend entweder ein Placebo oder Propranolol (40 mg) in Tablettenform. Zur Überwachung der Probanden und um eventuelle Nebenwirkungen des Medikaments zu erfassen, wurde im Verlauf der Untersuchung noch zweimal der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen sowie die subjektive Befindlichkeit mit der Befindlichkeits-Skala und der Beschwerden-Liste erfasst.

Die Lernaufgabe am Computer wurde 90 Minuten nach der Einnahme des Medikaments durchgeführt, da aufgrund der Pharmakokinetik von Propranolol ein maximaler Plasmaspiegel ein bis zwei Stunden nach der Einnahme erreicht wird (siehe 2.4 Propranolol). Der Ablauf des Programms wird nachfolgend geschildert. Nach Abschluss des Programms wurde den Probanden zur Bestimmung des Propranolol-Plasmaspiegels 10 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Die Blutproben wurden anschließend zentrifugiert, das Serum abpipettiert und zur späteren Bestimmung des Medikamentenspiegels eingefroren.

2.3 Lernexperiment

2.3.1 Programmablauf

In diesem Experiment wurde untersucht, wie sich das Lernen von Stimulus-Kategorie-Assoziationen mit sozial-emotionalem Feedback vom Lernen mit neutralem Feedback unterscheidet und inwieweit sich eine pharmakologische Manipulation der noradrenergen Transmission auf dieses Lernen auswirkt. Hierfür mussten die Probanden in einem Lernprogramm per Tastendruck die Zugehörigkeit wiederholt präsentierter dreistelliger Zahlen (Stimuli) zu zwei Kategorien ‚A‘ oder ‚B‘ zuordnen und lernen. Nach jeder Zuordnung erschien ein visuelles Feedback über die Richtigkeit der Zuordnung. Somit bewirkte die Kenntnis der korrekten oder inkorrekten Zuordnung der Stimuli, nach vorhergehender Präsentation, eine Verbesserung der Leistung im weiteren Verlauf. Insgesamt bearbeitete jeder Proband vier Durchgänge des Programms, in denen jeweils die Kategorie-Assoziationen für acht neue Stimuli (vier dreistellige Zahlen in jeder Kategorie) gelernt werden sollten. Die acht Stimuli eines Durchganges waren zufällig auf die Kategorien ‚A‘ und ‚B‘ verteilt und wurden in einem Durchgang sechsmal (6 Zyklen) in jeweils zufälliger Reihenfolge präsentiert, so dass pro Durchgang 48 Stimulus-Präsentationen durchgeführt wurden. Da jeder Proband vier Durchgänge des Programms bearbeitete, ergibt dies eine Gesamtzahl von 192 Stimulus-Präsentationen pro Proband. Zwei Durchgänge wurden dabei von jedem

Proband mit neutralem Feedback und zwei mit sozial-emotionalem Feedback gelernt. Jeder Proband bearbeitete abwechselnd neutrale und sozial-emotionale Durchgänge, wobei die Hälfte der Probanden mit einer neutralen und die andere Hälfte mit einer sozial-emotionalen Feedback-Bedingung begannen. Der Programmablauf ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Das gesamte Programm wurde vor einem schwarzen Hintergrund präsentiert. Zur Fixierung des Blickes wurde zu Beginn jedes Durchgangs in der Mitte des Bildschirms ein weißes Kreuz angezeigt. Die Stimuli (dreistellige Zahlen in weißer Schrift) wurden jeweils für 2000 ms präsentiert, innerhalb dieser Zeit mussten die Probanden per Mausklick eine Kategorie auswählen. In den Durchgängen mit sozial-emotionalem Feedback wurde den Probanden zusammen mit den Zahlenstimuli ein weibliches oder männliches Gesicht mit neutralem Gesichtsausdruck, flankiert von den Buchstaben ‚A‘ und ‚B‘ (ebenfalls in weißer Schrift), präsentiert. In den neutralen Durchgängen wurde zusammen mit den Zahlenstimuli ein schwarzes Signal dargeboten, ebenfalls flankiert von den Buchstaben ‚A‘ und ‚B‘. Um einfaches visuell-motorisches Lernen zu vermeiden (Wise und Murray, 1999), wurde die Position der Buchstaben ‚A‘ und ‚B‘ bei jeder Stimulus-Präsentation zufällig variiert (links ‚A‘ und rechts ‚B‘ oder links ‚B‘ und rechts ‚A‘). Durch Drücken der linken Maustaste konnten die Probanden die jeweils links dargestellte Kategorie auswählen, mit der rechten Maustaste die Kategorie auf der rechten Seite und so den präsentierten Stimulus zu einer der beiden Kategorien ‚A‘ oder ‚B‘ zuordnen. Unmittelbar nach der Zuordnung wurde die gewählte Kategorie durch fettgedrucktes Schriftbild hervorgehoben und der entsprechende Feedback-Stimulus für 1000 ms angezeigt. In den sozial-emotionalen Durchgängen wurde bei richtiger Zuordnung der neutrale durch einen fröhlichen Gesichtsausdruck, bei falscher Zuordnung durch einen zornigen Gesichtsausdruck ersetzt. Dementsprechend folgte in den neutralen Durchgängen auf das schwarze Signal bei richtiger Zuordnung ein grünes, bei falscher Zuordnung ein rotes Signal. Erfolgte keine Zuordnung per Mausklick während der Stimulus-Präsentation, wurde der Stimulus ohne Präsentation eines Feedbacks wieder ausgeblendet. Zwischen den Stimulus-Präsentationen bestand ein randomisiertes Interstimulus-Intervall von 5500 ms (3000 – 8000 ms), während dem erneut ein weißes Kreuz zur Fixierung des Blickes angezeigt wurde.

Die Teilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass die Stimuli willkürlich den beiden Kategorien zugeordnet sind und dass sie bei der ersten Präsentation die Zugehörigkeit raten müssen, wobei

die Wahrscheinlichkeit richtig zu tippen bei 50 Prozent liegt. Sie wurden angewiesen, für möglichst viele der acht Stimuli die Assoziation mit der richtigen Kategorie zu lernen und zu behalten. Das Feedback lieferte den Probanden dabei die entscheidende Information über die Richtigkeit ihrer Zuordnung, indem diese bestätigt oder widerlegt wurde. So sollte das Lernen der Stimulus-Kategorie-Assoziationen mit Hilfe der Rückmeldungen ermöglicht werden.'

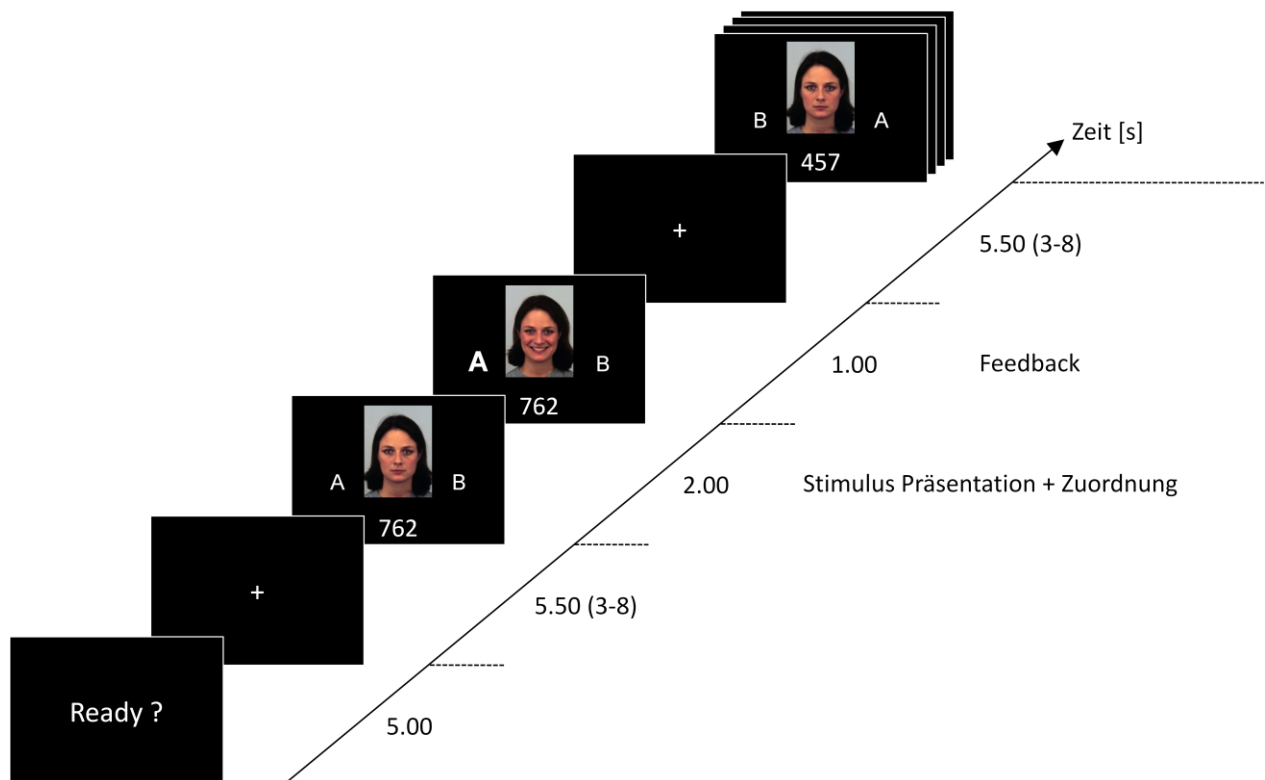


Abbildung 1: Programmablauf des Lernexperiments

Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Lernprogramms. Hier exemplarisch mit weiblichen Gesichtern als sozial-emotionales Feedback. Der zu Lernende Stimulus (hier '762') wird zusammen mit dem Bild eines neutralen weiblichen Gesichts präsentiert. Nach der Zuordnung durch Druck der linken oder rechten Maustaste wird die gewählte Kategorie durch fettgedrucktes Schriftbild hervorgehoben und der entsprechende Feedback-Stimulus präsentiert. In diesem Beispiel ein lächelndes Gesicht aufgrund einer korrekten Zuordnung.

2.3.2 Stimulusmaterial

Als möglichst neutrale Stimuli wurden dreistellige Zahlen verwendet, die zufällig aus einer großen Menge Zahlen, generiert mit Matlab7 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA), ausgewählt wurden. Insgesamt 32 verschiedene, für vier Durchgänge jeweils acht Stimuli.

2.3.3 Feedback-Stimuli

Die Probanden erhielten nach jeder Zuordnung eines Stimulus zu einer Kategorie eine positive oder negative Rückmeldung über die Richtigkeit der Zuordnung. In zwei Durchgängen wurden neutrale, nicht-soziale Rückmeldungen verwendet, in den anderen beiden Durchgängen ein sozial-emotionales Feedback. Die verwendeten Feedback-Stimuli sind in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

Als neutrale Rückmeldungen dienten farbige Signale in Form von farbig ausgefüllten Kreisen vor grauem Hintergrund. Analog der aus dem Straßenverkehr vertrauten Ampel signalisierte ein grünes Signal eine positive, ein rotes Signal eine negative Rückmeldung (vgl. Abbildung 2). Vor der Zuordnung durch den Probanden, wurde mit jedem neuen Stimulus ein schwarzes Signal an der Position der nachfolgenden Rückmeldung präsentiert, welches nach erfolgter Zuordnung durch den positiven oder negativen Feedback-Stimulus ersetzt wurde. Dieses schwarze Signal ist in Abbildung 4 dargestellt.

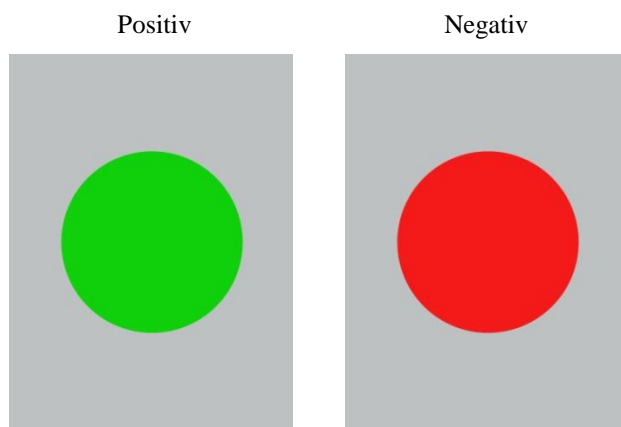


Abbildung 2: Nicht-soziale Feedback-Stimuli

Dargestellt sind die in den neutralen, nicht-sozialen Durchgängen des Lernprogramms verwendeten Feedbackstimuli. Der grüne Stimulus entspricht einer positiven Rückmeldung, welche nach einer richtigen Zuordnung präsentiert wird. Der rote Stimulus entspricht einer negativen Rückmeldung und wird nach einer falschen Zuordnung angezeigt.

Als sozial-emotionale Rückmeldungen wurden Fotografien eines männlichen bzw. weiblichen Gesichtes verwendet. Ebenfalls vor grauem Hintergrund, entsprach ein lächelndes Gesicht einer positiven Rückmeldung, ein zorniger Gesichtsausdruck einer negativen Rückmeldung (vgl. Abbildung 3). Entsprechend dem schwarzen Signal bei den neutralen Durchgängen, wurde während der Stimulus-Präsentation in den sozial-emotionalen Durchgängen zunächst eine Fotografie derselben Person mit einem neutralen Gesichtsausdruck präsentiert. Diese Fotografien sind ebenfalls in Abbildung 4 dargestellt. Nach der Zuordnung durch den Probanden folgte das Bild für die positive oder negative Rückmeldung. Um Ausgeglichenheit zwischen den Geschlechtern zu erzielen und eventuell unterschiedliche emotionale Reaktionen auf einen Mann oder eine Frau zu berücksichtigen, wurden mit jedem Probanden ein Durchgang mit Bildern von einem Mann und ein Durchgang mit Bildern von einer Frau durchgeführt.

Verwendet wurden Fotografien mit zornigen, lächelnden und neutralen Gesichtsausdrücken von einem weiblichen und einem männlichen Schauspieler, die aus einer Stimulus-Datenbank ausgewählt wurden. Die Bilder wurden mittels Photoshop CS3 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, USA) verkleinert und auf ein rechteckiges Format mit 450 Pixel Breite und 750 Pixel Höhe zugeschnitten.

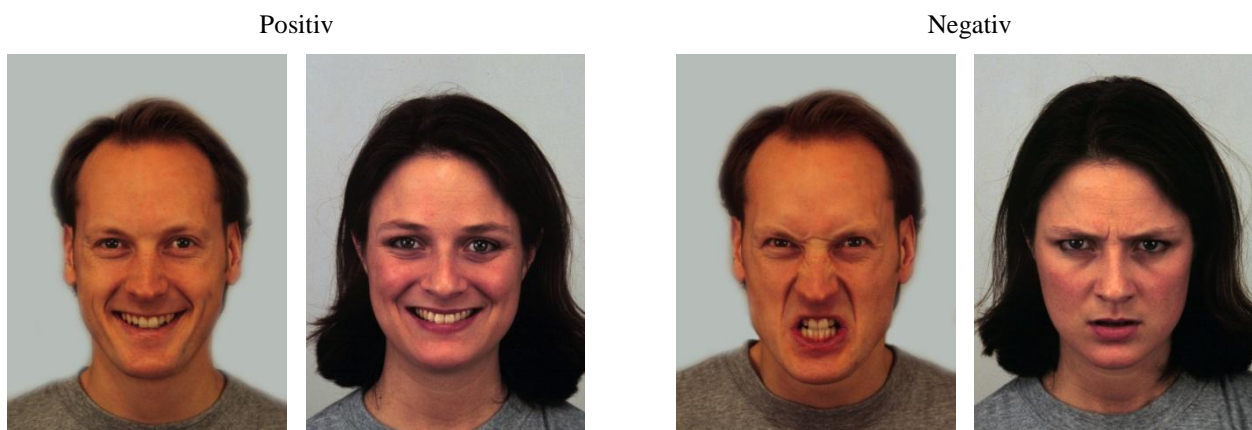


Abbildung 3: Sozial-emotionale Feedback-Stimuli (männlich und weiblich)

Dargestellt sind die als sozial-emotionales Feedback verwendeten Fotografien von Gesichtsausdrücken. Es handelt sich um Aufnahmen von einem weiblichen und einem männlichen Schauspieler. Die lächelnden Gesichter entsprechen den positiven Rückmeldungen, welche nach einer richtigen Zuordnung präsentiert wurden. Die zornigen Gesichtsausdrücke entsprechen den negativen Rückmeldungen und wurden nach einer falschen Zuordnung präsentiert.

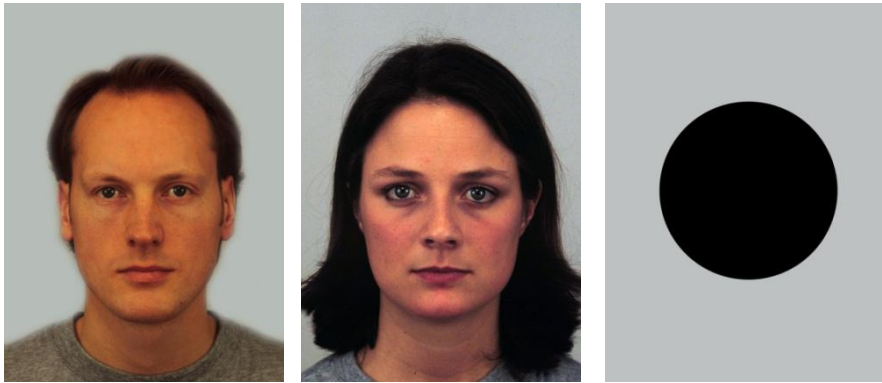


Abbildung 4: Sozial-emotionale und neutrale Anzeigen vor Präsentation der Feedback-Stimuli

Die Fotografien mit den neutralen Gesichtsausdrücken wurden in den Durchgängen mit sozial-emotionalen Rückmeldungen vor der Zuordnung zusammen mit dem Zahlenstimulus präsentiert. In gleicher Form wurde der schwarz ausgefüllte Kreis in den Durchgängen mit neutralem Feedback zusammen mit den Zahlenstimuli präsentiert. Nach der Zuordnung durch den Probanden wurden sie durch die entsprechenden Feedback-Stimuli ersetzt.

2.4 Propranolol

Die Probanden erhielten zu Beginn des Versuchs entweder ein Placebo oder den β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol in Tablettenform. Eingesetzt wurden 40 mg Dociton®-Tabletten mit dem Wirkstoff Propranololhydrochlorid. Propranolol ist der älteste klinisch angewandte β -Adrenozeptor-Antagonist und hemmt sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren. Es handelt sich um eine lipophile Substanz, die leicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet und so zentrale Wirkung entfalten kann. Klassischerweise wird Propranolol zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Arterieller Hypertonie und Koronarer Herzkrankheit eingesetzt; die zentrale Wirksamkeit wird aber auch für die Behandlung der Migräne bzw. des essentiellen Tremors genutzt (Starke, 2005). Gemäß der Fachinformation der ‚mibe GmbH‘ wird Propranololhydrochlorid nach oraler Applikation zu mehr als 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effektes ca. 30 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. ein bis zwei Stunden erreicht. Um einen möglichst hohen Wirkspiegel des Medikaments zu erreichen, wurde die Lernaufgabe 90 Minuten nach der Medikamenten-Gabe durchgeführt.

Propranolol entfaltet seine Wirkung einerseits am Herzen, es wirkt in Abhängigkeit vom Sympathikustonus negativ chronotrop, dromotrop und inotrop. Über β -Adrenozeptoren in anderen Strukturen des Körpers kommen weitere Effekte zu Stande. Durch seine ZNS-Gängigkeit wirkt

es auch auf zentrale β -Adrenozeptoren, beispielsweise in der Amygdala. Laut Fachinformation treten folgende Nebenwirkungen bei der Einnahme von Propranolol häufig ($\leq 1\%$ - $< 10\%$) auf: Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkopen sowie allergische Reaktionen. Desweiteren kann eine Psoriasis (Schuppenflechte) ausgelöst bzw. verschlimmert werden und durch die broncho-konstriktive Wirkung Atemnot auftreten. Sämtliche Nebenwirkungen können in der Fachinformation von Dociton® eingesehen werden.

Die Propranolol-Plasmaspiegel wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Unmittelbar nach Abschluss des Lernprogramms wurde den Probanden 10 ml Vollblut aus einer peripheren Vene in ein EDTA-Röhrchen entnommen. Das EDTA-Blut wurde zentrifugiert und das überstehende Plasma abpipettiert. Bei pH 9 wurden die Plasmaproben mit Dichlormethan extrahiert. Nach Evaporation wurden 100 μ l der mobilen Phase zum Überstand dazugegeben und auf eine LichroCart 250-4, RP-8, 5 μ m Säule (Merck, Darmstadt, Deutschland) aufgetragen. Der Analyt wurde mit einem Acetonitril-Kaliumphosphat Puffer (50:50; v/v) als mobile Phase isokratisch eluiert. Propranolol wurde durch ultraviolette Absorption bei 210 nm bestimmt. Die absolute Extraktions-Ausbeute betrug 85 %.

2.5 Neuropsychologische Tests

Bevor die Probanden in das Experiment aufgenommen wurden, musste jeder potentielle Teilnehmer mehrere neuropsychologische Tests und Fragebögen bearbeiten. Auf diese Weise konnte sicher gestellt werden, dass alle Probanden über vergleichbare kognitive Fähigkeiten verfügen und dass die Ergebnisse des Lernexperiments nicht durch Ausreißer verzerrt werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die angewandten Testverfahren und die dabei erfassten neuropsychologischen Parameter.

Neuropsychologischer Test	Erfasste neuropsychologische Parameter
<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (M.I.N.I.; German version 5.0.0) (Ackenheil et al., 1999)	Strukturiertes Screening zum Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen
<i>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B</i> (MWTB) (Lehrl, 2005)	Verbale Intelligenz
<i>Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test</i> (FEEST) (Young et al., 2002)	Fähigkeit zur Diskrimination emotionaler Gesichtsausdrücke
<i>Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest</i> (VLMT) (Helmstaedter et al., 2001)	Gedächtnisleistung: Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Lernleistung
<i>Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, Untertest Zahlen nachsprechen</i> (HAWIE-R) (Tewes, 1994)	Arbeitsgedächtnis

Tabelle 1: Neuropsychologische Tests

In der Tabelle sind die neuropsychologischen Tests aufgelistet, welche vor dem Lernexperiment von den Probanden bearbeitet wurden, sowie die jeweils dabei erfassten neuropsychologischen Parameter

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.):

Das M.I.N.I ist ein kurzes, strukturiertes Interview, welches für die psychiatrische Diagnostik sowohl im klinischen Bereich als auch in der Forschung entwickelt wurde. Es handelt sich um ein strukturiertes Screening auf das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen. Die Diagnosen werden entsprechend DSM-IV gestellt (Ackenheil et al., 1999).

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT):

Der VLMT ist ein Test zur Überprüfung des verbalen, deklarativen, episodischen Kurz- und Langzeitgedächtnisses sowie der Lernleistung. Den Probanden wird eine Liste von 15 Alltagsbegriffen fünfmal vorgelesen. Jeweils nach dem Vorlesen müssen möglichst viele der Begriffe von den Probanden wiederholt (Dg 1-5) und so sukzessive gelernt werden. Die Begriffe werden nach dem fünften Durchgang und nach einer Distraktionsliste mit 15 anderen Worten ohne erneutes

Vorlesen einmal sofort abgerufen (Dg 6) sowie ein weiteres mal nach einer halben Stunde (Dg 7). Es resultieren Parameter für die Gesamtlernleistung (Dg 1-5), für die Erinnerungsleistung nach verzögertem Abruf (Dg 6) und für die Abrufleistung aus dem Langzeitgedächtnis (Dg 7) (Helmstaedter et al., 2001).

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B):

Der MWT-B ist ein Test, mit dessen Hilfe das allgemeine Intelligenzniveau von Probanden gemessen werden kann. Er wurde in einer repräsentativen Zufallsstichprobe von 1952 Bürgern der Bundesrepublik Deutschland geeicht. Mit Hilfe der Gesamtpunktzahl können der Prozentrang und der IQ (Intelligenzquotient) bestimmt werden (Lehrl, 2005). Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 2 dargestellt.

<i>Gesamtpunktzahl</i>	<i>Intelligenzstufe</i>	<i>IQ</i>
0 – 5	Sehr niedrige Intelligenz	≤ 72
6 – 20	Niedrige Intelligenz	73 – 90
21 – 30	Durchschnittliche Intelligenz	91 – 109
31 – 33	Hohe Intelligenz	110 – 127
34 – 37	Sehr hohe Intelligenz	≥ 128

Tabelle 2: Auswertung des MWT-B

Die Tabelle zeigt die gemäß der Gesamtpunktzahl im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) erreichbaren Intelligenzstufen sowie die entsprechenden IQ-Bereiche

Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision (HAWIE-R),

Untertest Zahlen nachsprechen:

Der Untertest ‚Zahlen nachsprechen‘ aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test dient der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses. Den Probanden werden Zahlenreihen ansteigender Länge vorgelesen, welche unmittelbar nach dem Vorlesen von den Probanden wiederholt werden müssen. Im ersten Teil müssen die Zahlen vorwärts wiederholt werden, im zweiten Teil rückwärts. In jedem der beiden Teile kann eine maximale Punktzahl von 14 erreicht werden. Die beiden Punktzahlen werden zu einem Summenwert (maximal 28) zusammengerechnet (Tewes, 1994).

Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test (FEEST):

Der FEEST überprüft die Fähigkeit Emotionen in Gesichtsausdrücken zu erkennen. Verwendet werden die sechs Basisemotionen: Freude, Trauer, Ekel, Angst, Ärger und Überraschung. Insgesamt

samt werden den Probanden 48 Fotografien gezeigt; für jede Emotion existieren acht Fotografien mit verschiedenen Gesichtern. Die Fotos werden den Probanden in zufälliger Reihenfolge präsentiert und diese müssen die jeweils dargestellte Emotion erkennen und benennen (Young et al., 2002).

2.6 Datenanalyse

Jeder Proband führte vier Durchgänge des Programms aus, zwei Durchgänge mit neutralem Feedback und zwei mit sozial-emotionalem Feedback. Jeder Durchgang umfasste sechs Zyklen, in denen jeweils acht Zahlenstimuli in zufälliger Reihenfolge präsentiert und die Kategorie-Zugehörigkeit von den Probanden benannt werden musste. Für jeden Zyklus wurde die Anzahl der korrekt zu einer Kategorie zugeordneten Stimuli registriert (max. acht pro Zyklus) sowie die Reaktionszeiten in Millisekunden für jede Zuordnung ab Präsentation des Stimulus bis zum Betätigen einer Maustaste.

Aus diesen Rohdaten wurden separat für beide Gruppen (Placebo und Propranolol) die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl korrekter Zuordnungen sowie der Reaktionszeiten berechnet. Die Ergebnisse der Probanden einer Gruppe wurden zuvor unterteilt in die Durchgänge mit sozial-emotionalem Feedback und die mit nicht-sozialem Feedback. So wurden für beide Gruppen (Placebo und Propranolol), separat für die zwei Bedingungen, für jeden Zyklus (1-6) ein Mittelwert \pm Standardabweichung sowohl aus der Anzahl korrekter Zuordnungen als auch aus den Reaktionszeiten berechnet. Für die statistische Analyse wurden die Werte zunächst mit dem Shapiro-Wilk-Test auf mögliche Abweichungen von der Normalverteilung geprüft. Zur Untersuchung des Effektes der Wiederholung, des Feedbacks und der Medikamentengabe auf die Lernleistung wurden multifaktorielle, parametrische Varianzanalysen für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) angewendet. Die Messwerte wurden mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität geprüft und gegebenenfalls einer Greenhouse-Geisser-Korrektur unterzogen. Da mehrere Abweichungen von der Normalverteilung beobachtet wurden, wurden zusätzlich nicht-parametrische Varianzanalysen berechnet (Brunner und Puri, 2001). Die statistische Signifikanzgrenze wurde mit einem p-Wert von 0,05 festgelegt und in die Interpretation wurden zusätzlich Angaben zur Effektstärke (partielles η^2) einbezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software PASW 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und R 2.9.2 (R Development Core Team, Vienna, Austria).

2.7 Zusammenfassung weiterer Teilerperimente

Der oben geschilderte Versuchsaufbau wurde in gleicher Weise auch in weiteren Teilerperimenten verwendet (Hurlemann et al., 2010a). Da diese für die Diskussion dieses Experiments von Interesse sind, sollen sie nachfolgend kurz zusammengefasst werden.

Zwei Patientinnen mit Urbach-Wiethe-Erkrankung:

In diesem Teilerperiment wurde das Lernexperiment von zwei Patientinnen (A.M. und B.G.) mit selektiver, bilateraler Amygdala-Schädigung aufgrund einer Lipoidproteinose (Urbach-Wiethe-Erkrankung) durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten 16 gesunde Probandinnen, die in Bezug auf Alter, IQ sowie Ausbildung auf die Patientinnen abgestimmt wurden. Die Auswertung erfolgte ebenfalls in gleicher Form wie oben beschrieben. Die Urbach-Wiethe-Erkrankung ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch PAS-positive Hyalin-Ablagerungen zu Haut- und Schleimhautveränderungen führt sowie in 50-75 % der Fälle zu selektiven, bilateralen Verkalkungen der Amygdala. Es konnte gezeigt werden, dass solche Amygdala-Läsionen das Erkennen von Angst in Gesichtsausdrücken sowie das Erwerben konditionierter Angstreaktionen beeinträchtigen und in sozialem Kontext zu verminderter Ängstlichkeit führen (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1998; Adolphs et al., 2005).

Effekt von Oxytocin auf die Lernleistung:

An diesem Teilerperiment nahmen 48 gesunde, männliche Probanden teil. Unter doppelter Verblindung wurde der Hälfte der Probanden 45 Minuten vor dem Lernexperiment Oxytocin intranasal appliziert (24 I.E. Syntocinon-Spray, Novartis), der anderen Hälfte ein Placebo (identisches Spray ohne Wirkstoff). Die Probanden führten das oben geschilderte Lernexperiment in gleichem Ablauf durch.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Lernexperiments

Die Ergebnisse der durchgeführten parametrischen statistischen Analyse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Varianzanalysen für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) mit der Bedingung (sozial-emotionales vs. neutrales Feedback) sowie dem Zyklus (Zyklus 1 - 6) als Innersubjektfaktoren wurden separat für die Placebo- und die Propranolol-Gruppe berechnet. Die in der Tabelle angegebenen Werte sind nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Da sich die Ergebnisse der nicht-parametrischen statistischen Analyse kaum von der parametrischen Analyse unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der parametrischen statistischen Analyse nicht durch vorhandene Abweichungen von der Normalverteilung verzerrt wurden.

Gruppe	Variable	Effekt	F	Signifikanz (p-Wert)	Effektstärke (η^2)
Placebo	Lernleistung	Zyklus	32,58	< 0,001	0,685
		Bedingung	5,597	0,032	0,272
		Bedingung x Zyklus	1,186	0,326	0,073
	Reaktionszeit	Zyklus	32,656	< 0,001	0,685
		Bedingung	0,323	0,578	0,021
		Bedingung x Zyklus	0,561	0,670	0,036
Propranolol	Lernleistung	Zyklus	17,871	< 0,001	0,54
		Bedingung	0,002	0,964	< 0,001
		Bedingung x Zyklus	0,115	0,989	0,008
	Reaktionszeit	Zyklus	30,809	< 0,001	0,673
		Bedingung	0,387	0,543	0,025
		Bedingung x Zyklus	2,120	0,102	0,124

Tabelle 3: Ergebnisse der statistischen Analyse

Es wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen berechnet mit den Innersubjektfaktoren Zyklus (Zyklus 1 – 6) und Bedingung (sozial-emotionales vs. neutrales Feedback) sowie Untersuchungen der Interaktion Bedingung x Zyklus für die abhängigen Variablen ‚Lernleistung‘ und ‚Reaktionszeit‘. Diese Berechnungen wurden separat für die Placebo- und die Propranolol-Gruppe durchgeführt.

3.1.1 Lernleistung in der Placebo-Gruppe

Die Mittelwerte der korrekten Zuordnungen (in Prozent) sowie die zugehörigen Standardabweichungen in der Placebo-Gruppe sind in Tabelle 4 dargestellt. Es sind jeweils die gemittelten Werte für die Zyklen 1 – 6, zum Einen für die Durchgänge mit neutralem Feedback und zum Anderen für die Durchgänge mit sozial-emotionalem Feedback angegeben. Zunächst wurde die Lernleistung innerhalb der Placebo-Gruppe durch eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) untersucht. Die Messwerte wurden mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität geprüft und gegebenenfalls einer Greenhouse-Geisser-Korrektur unterzogen. Als Innersubjektfaktoren gingen die Bedingung (sozial-emotionales vs. neutrales Feedback) sowie der Zyklus (Zyklus 1 – 6) in die Rechnung ein. Damit wurden zum Einen der Effekt der Wiederholung und zum Anderen der Effekt der Bedingung auf die Lernleistung (Anzahl korrekter Zuordnungen) untersucht. Es ergaben sich sowohl für den Innersubjektfaktor Bedingung ($F_{(1, 15)} = 5,597$; $p = 0.032$; $\eta^2 = 0,272$) als auch für die Wiederholungen ($F_{(5, 75)} = 32,583$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,685$) signifikante Effekte (vgl. Tabelle 3). Die Probanden lernten also im Verlauf der Zyklen und sie lernten besser mit sozial-emotionalem Feedback ($21,1 \pm 8,8$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen) als mit neutralem Feedback ($15,6 \pm 7,6$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen).

	Neutrales Feedback <i>Anzahl korrekter Zuordnungen</i> <i>(Mittelwert in Prozent \pm Standardabweichung)</i>	Sozial-emotionales Feedback <i>Anzahl korrekter Zuordnungen</i> <i>(Mittelwert in Prozent \pm Standardabweichung)</i>
Zyklus 1	48,05 \pm 9,3315	48,83 \pm 7,6440
Zyklus 2	53,52 \pm 8,5296	55,86 \pm 8,0586
Zyklus 3	56,25 \pm 8,8388	61,33 \pm 7,9774
Zyklus 4	59,38 \pm 7,2169	66,80 \pm 6,7387
Zyklus 5	63,67 \pm 6,9292	69,53 \pm 8,8019
Zyklus 6	65,63 \pm 7,5691	71,09 \pm 8,8019

Tabelle 4: Ergebnisse der Placebo-Gruppe

Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der korrekten Zuordnungen in Prozent für die Zyklen 1-6 getrennt für die Durchgänge mit neutralen Rückmeldungen und die Durchgänge mit sozial-emotionalen Rückmeldungen.

3.1.2 Lernleistung in der Propranolol-Gruppe

Die Mittelwerte der korrekten Zuordnungen (in Prozent) sowie die zugehörigen Standardabweichungen in der Propranolol-Gruppe sind in Tabelle 5 dargestellt. Es sind ebenso wie in Tabelle 4 die gemittelten Werte für die Zyklen 1 – 6 zum Einen für die Durchgänge mit neutralem Feedback und zum Anderen für die Durchgänge mit sozial-emotionalem Feedback angegeben. Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) mit den Innersubjektfaktoren Bedingung (sozial-emotionales vs. neutrales Feedback) und Zyklus (Zyklus 1 – 6) wurde auch innerhalb der Propranolol-Gruppe durchgeführt (vgl. Tabelle 3). Es zeigte sich hierbei wiederum ein signifikanter Effekt für die Wiederholungen ($F_{(5,75)} = 17,871$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,544$), jedoch kein Effekt der Bedingung ($F_{(1,15)} = 0,002$; $p = 0.964$; $\eta^2 < 0,001$). Dies bestätigt erneut einen Lernprozess der Probanden im Verlauf der Zyklen, es lässt sich jedoch nach Propranolol-Gabe kein Vorteil der sozial-emotionalen Feedback-Bedingung ($15,6 \pm 8,5$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen) gegenüber der neutralen Feedback-Bedingung ($16,8 \pm 9,3$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen) beobachten.

	Neutrales Feedback <i>Anzahl korrekter Zuordnungen</i> <i>(Mittelwert in Prozent \pm Standardabweichung)</i>	Sozial-emotionales Feedback <i>Anzahl korrekter Zuordnungen</i> <i>(Mittelwert in Prozent \pm Standardabweichung)</i>
Zyklus 1	49,61 \pm 9,2615	49,22 \pm 8,8019
Zyklus 2	53,13 \pm 10,7044	54,30 \pm 8,1390
Zyklus 3	57,81 \pm 8,3853	58,98 \pm 8,8296
Zyklus 4	61,72 \pm 11,3823	62,50 \pm 10,2062
Zyklus 5	65,23 \pm 10,1982	64,06 \pm 8,6903
Zyklus 6	66,80 \pm 9,3315	65,63 \pm 8,5391

Tabelle 5: Ergebnisse der Propranolol-Gruppe

Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der korrekten Zuordnungen in Prozent für die Zyklen 1-6 getrennt für die Durchgänge mit neutralen Rückmeldungen und die Durchgänge mit sozial-emotionalen Rückmeldungen.

3.1.3 Vergleich der Propranolol- mit der Placebo-Gruppe

Die Ergebnisse der Placebo- und der Propranolol-Gruppe sind in Abbildung 5, separat für das Lernen mit nicht-sozialem sowie für das Lernen mit sozial-emotionalem Feedback, graphisch dargestellt. Für beide Gruppen lässt sich in beiden Feedbackbedingungen beobachten, dass die Anzahl korrekter Zuordnungen im Verlauf der Zyklen ansteigt. Ein Lerneffekt ist somit in beiden Gruppen sowohl mit neutralem als auch mit sozial-emotionalem Feedback vorhanden. Es zeigt sich jedoch, dass die Probanden der Placebo-Gruppe in den Durchgängen mit sozial-emotionalem Feedback einen höheren Lernerfolg (21,1 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen) erzielten als die Probanden der Propranolol-Gruppe (15,6 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen). Bei Verwendung von neutralem Feedback waren die Lernergebnisse der beiden Gruppen hingegen ähnlich (Placebo: 15,6 %; Propranolol: 16,8 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 5 (A) und (B) graphisch dargestellt.

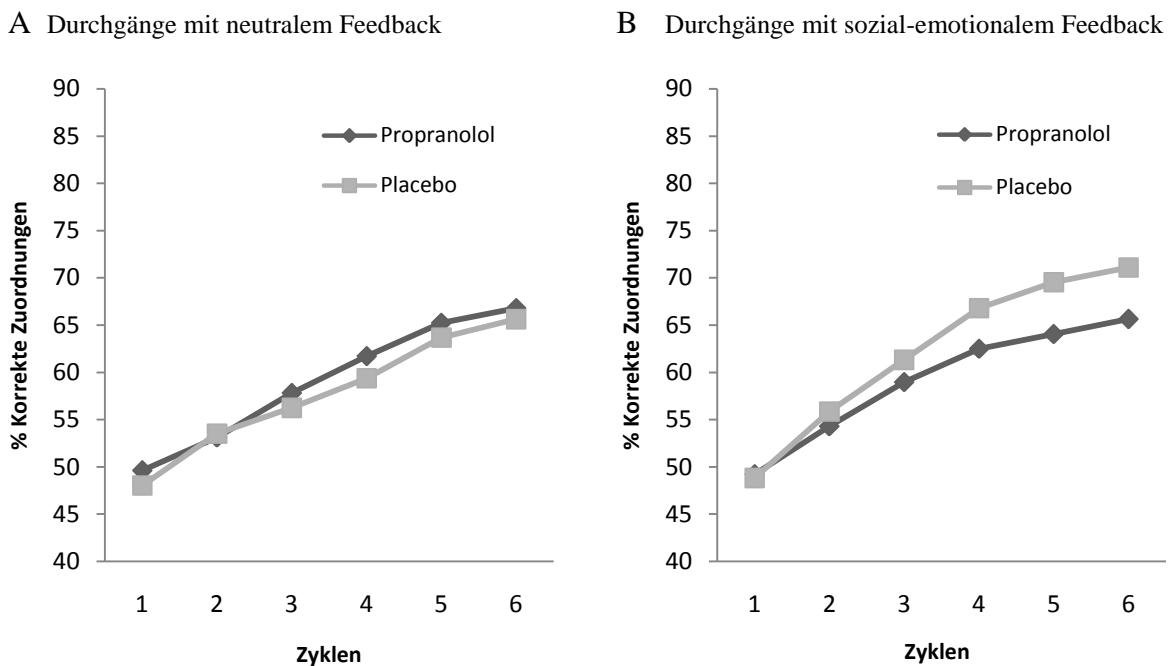


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Placebo- und der Propranolol-Gruppe

Dargestellt sind die Mittelwerte der korrekten Zuordnungen in Prozent der Placebo- und Propranolol-Gruppe in den Zyklen 1 – 6. In (A) sind die Ergebnisse bei Verwendung von neutralen Rückmeldungen visualisiert, in (B) die Ergebnisse mit sozial-emotionalen Rückmeldungen. Es ist zu erkennen, dass sich die Ergebnisse in den beiden Gruppen mit neutralem Feedback kaum unterscheiden, wohingegen in den Durchgängen mit sozial-emotionalem Feedback ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ist.

3.1.4 Reaktionszeiten

Die mittleren Reaktionszeiten für die Zyklen 1 – 6, ab Präsentation des Zahlenstimulus bis zum Mausklick zur Auswahl einer Kategorie, sind in den Tabellen 6 und 7 sowie in Abbildung 6 jeweils für beide Gruppen und Feedback-Bedingungen dargestellt. Auch für die Reaktionszeiten wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*), separat für die Placebo- und die Propranolol-Gruppe, durchgeführt (siehe Tabelle 3). In beiden Gruppen zeigte sich ein Effekt für die Zyklen (Placebo: $F_{(5,75)} = 32,583$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,685$; Propranolol: $F_{(5,75)} = 30,809$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,673$). Nach einem initialen Anstieg der Reaktionszeit vom ersten zum zweiten Zyklus, zurückzuführen auf das initiale Raten im ersten Zyklus, nahmen die Reaktionszeiten im Verlauf der weiteren Zyklen kontinuierlich ab. Es zeigten sich keine Interaktionen zwischen dem sozial-emotionalen Feedback und den Zyklen sowie kein Effekt des sozial-emotionalen Feedbacks auf die Reaktionszeiten (siehe Tabelle 3: alle p -Werte $> 0,1$; alle $\eta^2 < 0,15$). Somit hatte das sozial-emotionale Feedback keinen Effekt auf die Reaktionszeiten, sowohl in der Placebo- als auch in der Propranolol-Gruppe.

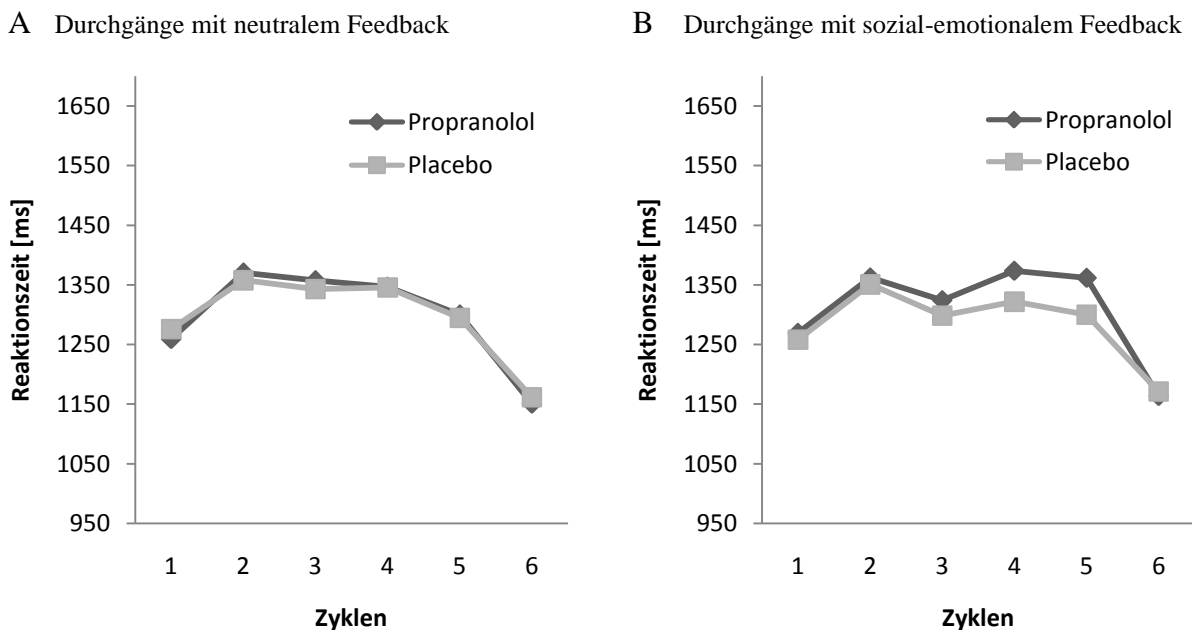


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Reaktionszeiten

Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten [ms] in der Placebo- und Propranolol-Gruppe für die Durchgänge mit (A) neutralem Feedback und (B) sozial-emotionalem Feedback. Insgesamt finden sich bei beiden Feedback-Bedingungen kaum Unterschiede in den Reaktionszeiten der beiden Gruppen.

	Neutrales Feedback <i>Reaktionszeit in ms (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>	Sozial-emotionales Feedback <i>Reaktionszeit in ms (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>
Zyklus 1	1275,81 ± 91,71	1258,06 ± 117,25
Zyklus 2	1357,69 ± 125,60	1350,63 ± 116,33
Zyklus 3	1342,81 ± 118,04	1298,13 ± 100,82
Zyklus 4	1345,50 ± 111,69	1321,63 ± 122,42
Zyklus 5	1294,44 ± 132,10	1299,81 ± 121,17
Zyklus 6	1161,50 ± 94,51	1171,13 ± 98,93

Tabelle 6: Reaktionszeiten der Placebo-Gruppe

Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten für die Zyklen 1-6 getrennt für die neutrale und sozial-emotionale Feedbackbedingung.

	Neutrales Feedback <i>Reaktionszeit in ms (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>	Sozial-emotionales Feedback <i>Reaktionszeit in ms (Mittelwert ± Standardabweichung)</i>
Zyklus 1	1259,19 ± 110,68	1269,44 ± 103,98
Zyklus 2	1369,88 ± 113,83	1362,25 ± 85,92
Zyklus 3	1357,13 ± 130,11	1324,06 ± 87,02
Zyklus 4	1346,56 ± 109,31	1373,56 ± 84,48
Zyklus 5	1299,63 ± 101,33	1361,75 ± 111,70
Zyklus 6	1150,56 ± 92,12	1163,38 ± 70,58

Tabelle 7: Reaktionszeiten der Propranolol-Gruppe

Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten für die Zyklen 1-6 getrennt für die neutrale und sozial-emotionale Feedbackbedingung.

3.1.5 Einfluss der Propranolol-Gabe auf das Lernen mit neutralem Feedback

Um einen möglichen Einfluss der Propranolol-Gabe auf das Lernen mit nicht-sozialem Feedback auszuschließen, wurden zusätzlich zwei Varianzanalysen für Messwiederholungen (*repeated measures ANOVA*) mit der Gruppe (Placebo vs. Propranolol) als Zwischensubjektfaktor und dem Zyklus (Zyklus 1 – 6) als Innersubjektfaktor berechnet. Diese ergaben einen deutlichen Effekt des Zyklus, sowohl auf die Lernleistung ($F_{(5,150)} = 19,659$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,396$) als auch auf die Reaktionszeit ($F_{(5,150)} = 30,473$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,504$). Weder ein Effekt der Gruppe, noch ein Interaktionseffekt der Gruppe mit dem Zyklus konnten beobachtet werden (alle p-Werte $> 0,1$; alle $\eta^2 < 0,15$). Dies deutet darauf hin, dass die Propranolol-Gabe keine Auswirkung auf die Lernleistung und die Reaktionszeit bei der Verwendung von nicht-sozialen Rückmeldungen gehabt hat. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine mögliche Beeinflussung der Vigilanz, der Aufmerksamkeit oder der allgemeinen Lernfähigkeit durch die Propranolol-Gabe.

3.1.6 Nicht ausgeführte Zuordnungen

Erfolgt nach der Präsentation eines Stimulus keine rechtzeitige Zuordnung durch den Probanden, so wird dies als nicht ausgeführte Zuordnung bezeichnet. Diese nicht ausgeführten Zuordnungen werden separat gezählt und gelten in der Gesamtwertung als nicht korrekt zugeordnet. Trotzdem sollen sie hier separat aufgeführt werden, da die Anzahl nicht ausgeführter Zuordnungen einen Hinweis auf allgemeine Schwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe bedeuten können. Zwischen den Probanden der Placebo-Gruppe ($6,8 \pm 2,5$ %) und denen der Propranolol-Gruppe ($7,2 \pm 2,2$ %) gab es keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,5$) in der Anzahl der nicht ausgeführten Zuordnungen. Dies macht zusätzlich einen unspezifischen Effekt der Propranolol-Gabe, wie z.B. eine geringere Aufmerksamkeit, auf die Lernleistung in diesem Experiment unwahrscheinlich.

3.1.7 Propranolol-Plasmaspiegel

In den Blutproben der Probanden der Propranolol-Gruppe wurde eine mittlere Propranolol-Plasmakonzentration von $44,9 \mu\text{g/l} \pm 9,29 \mu\text{g/l}$ bestimmt.

3.2 Neuropsychologie

Die neuropsychologischen Tests wurden mit jedem Probanden vor der Durchführung des Lernexperiments bearbeitet. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Probanden der beiden Gruppen (Propranolol und Placebo) in den einzelnen Tests gegenüber gestellt, Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Probanden in den verschiedenen Tests. Für die Ergebnisse wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet, welche keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben (alle p-Werte > 0,05). Dies macht einen allgemeinen Einfluss unterschiedlicher Lernfähigkeiten der Probanden auf die Leistung und damit die Ergebnisse in diesem Lernexperiment unwahrscheinlich.

<i>Neuropsychologischer Test</i>	<i>Placebo (n = 16) Mittelwert ± Standardabweichung</i>	<i>Propranolol (n = 16) Mittelwert ± Standardabweichung</i>	<i>p-Wert</i>
VLMT			
Dg 1-5 ^a (Lernleistung)	61,31 ± 6,15	62,88 ± 6,96	0,506
Dg 5 ^b	14,06 ± 1,00	14,44 ± 0,89	0,271
Dg 6 ^b (verzögerter Abruf)	12,81 ± 1,97	13,38 ± 1,89	0,417
Dg 7 ^b (Langzeitgedächtnis)	13,50 ± 1,51	13,81 ± 1,52	0,563
MWT-B ^c	30,31 ± 3,34	30,19 ± 3,76	0,922
HAWIE-R ^d (Summe)	21,69 ± 3,65	21,00 ± 3,61	0,596
FEEST			
Freude ^e	7,94 ± 0,25	7,88 ± 0,34	0,559
Trauer ^e	6,06 ± 0,93	6,31 ± 0,70	0,398
Ekel ^e	3,81 ± 1,64	4,00 ± 1,59	0,745
Angst ^e	5,50 ± 1,63	5,88 ± 1,20	0,465
Ärger ^e	7,13 ± 1,02	6,88 ± 1,47	0,521
Überraschung ^e	6,81 ± 1,17	6,56 ± 1,09	0,537

^a Maximal mögliche Punktzahl 75

^b Maximal mögliche Punktzahl 15

^c Maximal mögliche Punktzahl 37

^d Maximal mögliche Punktzahl 28

^e Maximal mögliche Punktzahl 8

Tabelle 8: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (Propranolol Gruppe vs. Placebo Gruppe)

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests getrennt für die Placebo- und die Propranolol-Gruppe. Für die einzelnen Tests sind z.T. mehrere Parameter separat aufgeführt. Für jeden Test bzw. jeden Parameter wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der beiden Gruppen durchgeführt. Die entsprechenden p-Werte sind ebenfalls in der Tabelle dargestellt. Keiner der t-Tests ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.):

Bei keinem der Probanden konnten in diesem Interview Hinweise auf eine psychiatrische Erkrankung gefunden werden.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT):

Die Probanden der Placebo-Gruppe erreichten für die Gesamtlernleistung (Dg 1-5) eine mittlere Punktzahl von $61,31 \pm 6,15$, die Probanden der Propranolol-Gruppe, mit im Mittel $62,88 \pm 6,96$, ein sehr ähnliches Ergebnis ($p = 0,506$). Auch die Parameter für den verzögerten Abruf (Dg 6) sowie für das Langzeitgedächtnis (Dg 7) ließen im Mittel nur unbedeutende Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen (Dg6: Placebo $12,81 \pm 1,97$ Propranolol $13,38 \pm 1,89$ $p = 0,417$; Dg7: Placebo $13,50 \pm 1,51$ Propranolol $13,81 \pm 1,52$ $p = 0,563$).

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B):

Die Probanden in der Placebo-Gruppe erreichten eine mittlere Gesamtpunktzahl von $30,31 \pm 3,34$; die Probanden der Propranolol-Gruppe $30,19 \pm 3,76$. Somit befinden sich die Probanden beider Gruppen in einem Bereich von durchschnittlicher (IQ 91 – 109) bis hoher (IQ 110-127) Intelligenz ($p = 0,922$).

Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision (HAWIE-R),

Untertest Zahlen nachsprechen:

Die Probanden der Placebo-Gruppe erreichten im Mittel einen Summenwert von $21,69 \pm 3,65$; die Probanden der Propranolol-Gruppe $21,00 \pm 3,61$ ($p = 0,596$).

Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test (FEEST):

Die in der sozial-emotionalen Feedbackbedingung verwendeten Emotionen Freude und Ärger wurden von den Probanden beider Gruppen insgesamt am besten erkannt. Die Probanden der Placebo-Gruppe erkannten von den acht fröhlichen Gesichtern im Mittel $7,94 \pm 0,25$, die der Propranolol-Gruppe $7,88 \pm 0,34$ ($p = 0,559$). Von den acht ärgerlichen Gesichtern erkannten die Probanden der Placebo-Gruppe im Mittel $7,13 \pm 1,02$, die der Propranolol-Gruppe $6,88 \pm 1,47$ ($p = 0,521$).

3.3 Ergebnisse weiterer Telexperimente

Im Folgenden werden in knapper Form die Ergebnisse der weiteren Telexperimente wiedergegeben, welche für die Diskussion der Ergebnisse dieses Experiments von Bedeutung sind (vgl. Hurlemann et al., 2010a).

Zwei Patientinnen mit Urbach-Wiethe-Erkrankung:

In diesem Telexperiment wurde die mittlere Lernleistung von zwei Patientinnen mit selektiver, bilateraler Amygdala-Schädigung mit der gemittelten Lernleistung von 16 gesunden Probandinnen verglichen. In den Durchgängen mit neutralem Feedback zeigten die beiden Patientinnen nur geringfügige Defizite in ihrer Lernleistung (12,5 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen; $Z = -0,47$) im Vergleich zu den Probandinnen der Kontrollgruppe (16,0 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen). In den Durchgängen mit sozial-emotionalem Feedback jedoch zeigten sich beträchtliche Defizite in der Lernleistung der beiden Patientinnen (6,25 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen; $Z = -2,11$), während die Probandinnen der Kontrollgruppe mit sozial-emotionalem Feedback bessere Lernleistungen erzielten (21,5 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen). Des Weiteren wurden bei den beiden Patientinnen deutlich längere Reaktionszeiten beim Lernen mit sozial-emotionalem Feedback mit Z-Werten zwischen $-2,60$ (2. Zyklus) und $-4,31$ (6. Zyklus) gemessen. Zudem hatten sie eine höhere Anzahl nicht ausgeführter Zuordnungen als die Probandinnen der Kontrollgruppe, ebenfalls begrenzt auf die Durchgänge mit sozial-emotionalem Feedback.

Effekt von Oxytocin auf die Lernleistung:

Für dieses Telexperiment bekamen 48 männliche Probanden unter doppelter Verblindung vor dem Lernen entweder Oxytocin oder ein Placebo als Nasenspray appliziert. Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA), beschränkt auf die Placebo-Gruppe, ergab auch in diesem Telexperiment signifikante Effekte für die Innersubjektfaktoren Bedingung ($F_{(1, 23)} = 5,641$; $p < 0,026$) und Zyklus ($F_{(5, 115)} = 40,352$; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse bestätigen auch hier eine bessere Lernleistung bei der Verwendung sozial-emotionaler Rückmeldungen ($20,3 \pm 8,3$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen) als unter nicht-sozialem Feedback ($14,0 \pm 6,7$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen). Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren Bedingung (sozial-emotionales vs.

nicht-soziales Feedback) und Zyklus (Zyklus 1 – 6) sowie der Gruppe (Propranolol vs. Placebo) als Zwischensubjektfaktor ergab signifikante Effekte für den Zwischensubjektfaktor Gruppe ($F_{(1, 46)} = 8,639$; $p = 0,005$), den Innersubjektfaktor Bedingung ($F_{(1, 46)} = 28,943$; $p < 0,001$) sowie den Innersubjektfaktor Zyklus ($F_{(5, 230)} = 94,506$; $p < 0,001$). Des Weiteren zeigten sich Interaktionseffekte für Bedingung x Gruppe ($F_{(1, 46)} = 4,123$; $p = 0,048$) und Bedingung x Zyklus ($F_{(5, 230)} = 3,524$; $p = 0,004$). Hieran angeschlossene post-hoc-t-Tests für verbundene Stichproben (Signifikanzlevel p angepasst mit Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche) zeigten, dass die Oxytocin-Gabe im Vergleich zu Placebo selektiv die Lernleistung in den Zyklen 4 (+ 7.8%; $t_{(46)} = 3,498$; $p = 0,001$; $d = 1,03$), 5 (+ 6.5%; $t_{(46)} = 3,097$; $p = 0,001$; $d = 0,91$) und 6 (+ 7.0%; $t_{(46)} = 3,029$; $p = 0,004$; $d = 0,89$) in der sozial-emotionalen Feedback-Bedingung verbesserte. Insgesamt ergibt sich eine Lernleistung von $27,3 \pm 7,8$ % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen unter Einfluss von Oxytocin bei Verwendung sozial-emotionaler Rückmeldungen.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es lässt sich insgesamt in beiden Gruppen erkennen, dass die verwendeten Rückmeldungen (sozial-emotional und nicht-sozial) das Lernen der Stimulus-Kategorie-Assoziationen ermöglichen. Durchweg stieg die Anzahl korrekter Zuordnungen im Verlauf der Zyklen an. Die Probanden lernten also die Assoziationen zwischen Stimuli und Kategorien mit Hilfe der Rückmeldungen. Die Ergebnisse der Placebo-Gruppe legen nahe, dass die Gesichtsausdrücke, als sozial-emotionales Feedback, den neutralen Rückmeldungen in Bezug auf die resultierende Lernleistung überlegen sind. Mit sozial-emotionalem Feedback erreichten die Probanden der Placebo-Gruppe nach sechs Zyklen im Mittel 21,1 % korrekte Zuordnungen über Zufallsniveau, im Gegensatz zu 15,6 % in den Durchgängen mit neutralem Feedback. Diese Ergebnisse bestätigen sich auch in den Kontroll-Gruppen der anderen Teilerperimente. Das Lernen der Stimulus-Kategorie-Assoziationen wird somit durch die Verwendung von menschlichen Gesichtern als sozial-emotionale Rückmeldungen erleichtert.

Die Probanden der Propranolol-Gruppe erreichten nach Einnahme des Medikaments keine bessere Lernleistung bei der Verwendung von sozial-emotionalem Feedback. Sie erreichten nach sechs Zyklen im Mittel nur 15,6 % korrekte Zuordnungen über Zufallsniveau, womit ihre Lernleistung deutlich unter der der Placebo-Gruppe (21,1 %) lag. Die Leistung in den Durchgängen mit neutralem Feedback, mit im Mittel 16,8 % über Zufallsniveau nach sechs Zyklen, unterschied sich nach Propranolol-Einnahme kaum von der Placebo-Gruppe (15,6 %). Somit wird die Erleichterung des Lernens, die sich in der Placebo-Gruppe bei Verwendung von Gesichtern als sozial-emotionales Feedback abzeichnete, durch die Propranolol-Gabe aufgehoben, während die Lernleistung mit neutralen Rückmeldungen nicht beeinflusst wird. Der Vorteil der sozial-emotionalen Rückmeldungen in dieser Lernaufgabe geht nach Einnahme von Propranolol verloren (vgl. Abbildung 5).

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieses Lernexperiments zeigen einen deutlichen Vorteil für deklaratives Lernen, unterstützt durch menschliche Gesichter als sozial-emotionale Rückmeldungen, im Vergleich zum Lernen mit neutralen Rückmeldungen. Propranolol-Applikation 90 Minuten vor dem Experiment hebt diesen Vorteil der sozial-emotionalen Feedbackbedingung auf.

Ein emotionaler Gesichtsausdruck, als Bestandteil zwischenmenschlicher Kommunikation, ermöglichte als Rückmeldung in diesem Lernexperiment somit effizienteres Lernen als eine neutrale Richtig/Falsch-Rückmeldung. Die besondere Bedeutung emotionaler Gesichtsausdrücke für die soziale Interaktion wurde von R. J. R. Blair intensiv erforscht. Auf behavioraler Ebene postuliert Blair (2003) für fröhliche und ängstliche Gesichtsausdrücke eine Rolle als positive und negative Verstärker (*Reinforcer*), die die Wahrscheinlichkeit modulieren, mit der ein bestimmtes Verhalten in Zukunft wieder ausgeführt wird. Nach Blair erfüllen emotionale Gesichtsausdrücke eine kommunikative Funktion; sie können Informationen über die Valenz von Objekten oder Situationen rasch zwischen zwei Menschen übermitteln (Blair, 2003). Tatsächlich konnte in Tierexperimenten bewiesen werden, dass ängstliche Gesichter aversive, unconditionierte Stimuli sind, die rasch die Information vermitteln, dass ein unbekannter Stimulus gemieden werden sollte (Mineka et al., 1984; Mineka und Cook, 1993). Fröhliche Gesichter dagegen können als appetitive, unconditionierte Stimuli fungieren, die einem Individuum die Ungefährlichkeit eines unbekanntes Objektes signalisieren (Matthews und Wells, 1999). Somit können emotionale Gesichtsausdrücke dazu beitragen ein bestimmtes Verhalten zu unterlassen bzw. eher auszuführen und eine starke Erinnerung an diese Assoziation aufzubauen.

Ein Beispiel für diese kommunikative Funktion findet sich im ‚sozialen Referenzieren‘ von Kleinkindern im Alter von acht bis zehn Monaten (Frith und Frith, 2007; Klinnert et al., 1983; Klinnert et al., 1986; Walker-Andrews, 1998). Trifft ein Kleinkind auf ein unbekanntes Objekt, so wendet es den Blick zu einer engen Bezugsperson und sein Verhalten wird durch die beobachtete emotionale Reaktion der Bezugsperson determiniert. Zeigt diese Angst, wird auch das Kleinkind dem unbekanntes Objekt ängstlich begegnen und es meiden. Durch einen fröhlichen Gesichtsausdruck hingegen, wird auch das Kind weniger Angst empfinden und sich dem Objekt nähern. Entscheidend ist, neben der Wahrnehmung des emotionalen Gesichtsausdruckes selber,

vor allem das Erfassen der Intention aus der heraus der Ausdruck gebildet wurde. Beim sozialen Referenzieren registrieren Kleinkinder so nicht nur den Gesichtsausdruck, sondern auch auf welches Objekt oder welche Situation sich die emotionale Reaktion der Bezugsperson bezieht und bilden die entsprechend richtige Assoziation (Moses et al., 2001). Als weiteres Beispiel zeigt sich die Wirkung von Gesichtsausdrücken im Phänomen der *observationellen Angst* (observational fear), welche von Mineka und Cook (1993) als aversive Konditionierung charakterisiert wurde. Wenn Affen, die bisher keinen Kontakt zu Schlangen hatten, wiederholt einen ängstlichen Gesichtsausdruck an Artgenossen beobachten, die mit einer Schlange konfrontiert werden, entwickeln diese Affen ebenfalls eine ausgeprägte Angst vor Schlangen (Mineka und Cook, 1993). Die Beispiele des sozialen Referenzierens wie auch der observationellen Angst verdeutlichen auf behavioraler Ebene, dass emotionale Gesichtsausdrücke dazu beitragen können positive und negative (appetitive und aversive) Assoziationen mit neutralen Objekten herzustellen und diese Assoziationen aufrechtzuerhalten bzw. zu stärken.

Eine ähnliche Verbesserung der Leistung wie in diesem Experiment wurde schon 1898 von Norman Triplett an Rennradfahrern beobachtet, die im Wettbewerb gegen andere Fahrer bessere Leistungen erbrachten, als bei Fahrten gegen die Zeit (Triplett, 1898). Dieses als *soziale Fazilitierung* (social facilitation) bezeichnete Phänomen wurde nachfolgend auch in anderen Bereichen beobachtet und weiter erforscht. Dabei stellte sich durchgehend heraus, dass Personen durch die bloße Anwesenheit Anderer, zumindest in einfachen Aufgaben, bessere Leistungen erbringen. Eine zentrale Bedeutung scheint für dieses Phänomen die Erregung emotionalen Arousals zu haben (Zajonc, 1965). Emotionales Arousal kann als aversiver, affektiver Zustand durch die bloße Anwesenheit anderer Menschen ausgelöst werden und entsteht vor allem durch die Antizipation negativer Beurteilung (Geen und Gange, 1977; Henchy und Glass, 1968), durch Ablenkung (Baron, 1986) sowie Unsicherheit (Zajonc, 1980). Generell zeigte sich in verschiedenen Studien an Menschen und Tieren, dass durch die Anwesenheit anderer Individuen ausgelöstes Arousal zu verbesserten Leistungen, zumindest in einfachen oder sicher beherrschten Aufgaben, führt, in ungelerten/unbekannten Aufgaben jedoch auch zu einer Verschlechterung der Leistung führen kann (Benedict et al., 1980; Zajonc und Sales, 1966; Zajonc et al., 1969).

Die Ergebnisse dieses Experiments sprechen für die schon häufig formulierte Hypothese, dass soziale Verstärkung das Lernen erleichtert und somit besondere Bedeutung für Lernprozesse hat.

Es erscheinen zwei Aspekte von größerer Bedeutung für die Interpretation dieses Vorteils der sozial-emotionalen Rückmeldungen zu sein: Zum Einen die Erregung emotionalen Arousal, welches unmittelbar durch das Betrachten der emotionalen Gesichtsausdrücke ausgelöst wird. Zum Anderen eine mögliche belohnende bzw. bestrafende Wirkung der als Rückmeldung auf eine Zuordnung präsentierten Gesichtsausdrücke. Auf diese beiden Aspekte soll nachfolgend näher eingegangen werden.

Das Lernen der Stimulus-Kategorie-Assoziationen in diesem Experiment ist ein Hippokampus-abhängiger Lernprozess. Das Paradigma dieses Lernexperiments wurde von einem Experiment von Strange et al. (2005) abgeleitet, in welchem eine Beteiligung des Hippokampus in dieser Art der Lernaufgabe beobachtet werden konnte. Durch fMRT-Aufnahmen, die während des Bearbeitens der Lernaufgabe von den Probanden gemacht wurden, konnten Aktivierungen des Hippokampus demonstriert werden.

Ein verstärkender Effekt von Emotionen auf das deklarative Gedächtnis ist bereits in zahlreichen Experimenten beschrieben worden. Geschichten (Cahill et al., 1994; Cahill et al., 1996; van Stegeren et al., 1998) und Wörter (Kensinger und Corkin, 2003; LaBar und Phelps, 1998) mit emotionalem Inhalt werden besser erinnert als solche mit neutralem Inhalt. Auch beim Betrachten von Bildern konnte nachfolgend eine stärkere Erinnerung an emotionale als an neutrale Bilder beobachtet werden (Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Bradley et al., 1992; van Stegeren et al., 2005). Wie einleitend beschrieben, ist diese durch Emotionen verstärkte Erinnerung abhängig von einer Arousal-bedingten Aktivierung der Amygdala. Emotionales Arousal geht mit der Ausschüttung von Noradrenalin über den LC einher (Aston-Jones, 2005; Foote et al., 1991) und führt zur Aktivierung der Amygdala. Patienten, welche durch die seltene Urbach-Wiethe-Erkrankung (Lipoidproteinose) selektive Läsionen der Amygdala aufweisen, zeigen keine solche Verstärkung emotionaler Gedächtnisinhalte (Adolphs et al., 1997; Cahill et al., 1995; Markowitsch et al., 1994; Siebert et al., 2003). In Neuroimaging-Studien konnte zudem gezeigt werden, dass während des Betrachtens emotionaler Bilder (Canli et al., 2000; Canli et al., 2002; Hamann et al., 1999) oder Filmsequenzen (Cahill et al., 1996; Cahill et al., 2001) die Amygdala-Aktivierung sowohl mit der Höhe des emotionalen Arousal während des Betrachtens als auch mit der nachfolgenden Erinnerungsstärke korreliert.

Aus anatomischen Studien ist eine reziproke Verbindung der Amygdala mit dem Hippokampus bekannt (Pitkanen et al., 2000). Richardson et al. (2004) fanden außerdem in einer Studie an Patienten mit Läsionen der linken Amygdala bzw. des linken Hippokampus Hinweise auf eine reziproke Interaktion zwischen Amygdala und Hippokampus bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli. Vor diesem Hintergrund festigte sich die Vorstellung, dass die verstärkte Einspeicherung emotionaler Gedächtnisinhalte auf einer durch emotionales Arousal ausgelösten Amygdala-Aktivität beruht, welche die hippokampale Prozessierung während der Enkodierung und auch Konsolidierung moduliert (Richardson et al., 2004; Strange und Dolan, 2004).

Auch für das Betrachten emotionaler Gesichtsausdrücke, wie sie in diesem Experiment verwendet wurden, konnte die Erregung emotionalen Arousal und daraus resultierend eine Aktivierung der Amygdala gezeigt werden. In zahlreichen fMRT-Studien wurde eine verstärkte Amygdala-Aktivität während des Betrachtens solcher Gesichtsausdrücke beobachtet (Baird et al., 1999; Breiter et al., 1996; Fitzgerald et al., 2006; Hurlmann et al., 2010b; Williams et al., 2005). Besonders starke Amygdala-Aktivierungen wurden von Hooker et al. (2006) bei der Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke (ängstlich/fröhlich) in Assoziation mit einem Objekt festgestellt. Die Aktivierungen waren schwächer ausgeprägt, wenn die Gesichtsausdrücke ohne ein zu assoziierendes Objekt dargeboten wurden. Dies deutet auf eine besondere Bedeutung der Amygdala beim Lernen emotionaler Assoziationen hin. Hooker et al. (2006) schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen einen besonderen Einfluss der Amygdala bei der Analyse von Gesichtsausdrücken, der dem Lernen von Assoziationen sowohl bezüglich potenziell bedrohlicher als auch belohnender Stimuli dienen soll. Im Gegensatz zu den meisten vorangegangenen Studien sollte in unserem Experiment nicht der emotionale Stimulus selbst erinnert werden, sondern diene dieser als sozial-emotionale Rückmeldung, um das Lernen neutraler Stimulus-Kategorie-Assoziationen zu erleichtern. So konnten korrekt zugeordnete Stimulus-Kategorie-Assoziationen mit einem lächelnden (belohnenden) Gesicht bestätigt, falsche Zuordnungen hingegen mit einem zornigen (bedrohlichen) Gesicht widerlegt werden.

Auch für die Gesichtsausdrücke, welche in diesem Experiment als Feedback verwendet wurden, wurde in einer fMRT-Studie gezeigt, dass sie beim Beobachter zu Aktivierungen der Amygdala führen (Hurlmann et al., 2010b). Daher liegt die Vermutung nahe, dass der Vorteil des sozial-emotionalen Feedbacks ebenfalls durch das von den Gesichtern bewirkte emotionale Arousal und

die dadurch ausgelöste Aktivierung der Amygdala (Kensinger und Corkin, 2004) vermittelt wurde.

Der Vorteil des sozial-emotionalen Feedbacks in diesem Experiment ging nach Propranolol-Applikation verloren. Auch dieses Ergebnis stützt die angenommene Beteiligung der Amygdala. Es ist bekannt, dass die Arousal-bedingte Aktivierung von β -Adrenozeptoren im basolateralen Kern der Amygdala von grundlegender Bedeutung für die Funktion der Amygdala ist. Werden die β -Adrenozeptoren in Tierversuchen gezielt durch Injektionen von β -Adrenozeptor-Antagonisten ausgeschaltet, zeigen Ratten eine weniger starke Erinnerung an vorher gelernte Vermeidungsaufgaben (Inhibitory Avoidance Training) (Gallagher et al., 1977). Auch Adrenalin- und Glukokortikoid-Gaben nach dem Lernen verlieren ihre verstärkende Wirkung auf das Gedächtnis (Liang et al., 1986; Quirarte et al., 1997; Roozendaal und McGaugh, 1996). Umgekehrt erhöhen nach dem Lernen applizierte Injektionen von β -Adrenozeptor-Agonisten in die Amygdala die Erinnerungsleistung (Hatfield und McGaugh, 1999; LaLumiere et al., 2003). Der Noradrenalin-Spiegel in der Amygdala hat somit eine wesentliche Bedeutung für ihre Funktion. Untermauert wird dies durch Studien an Ratten, in denen die Noradrenalin-Konzentration in der Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli gemessen wurde. Hier wurden erhöhte Noradrenalin-Konzentrationen in der Amygdala nach dem Lernen von Vermeidungsaufgaben mit Elektroschocks (Inhibitory Avoidance Training) beobachtet, die stark mit der späteren Erinnerungsleistung korrelierten (McIntyre et al., 2002).

Auch für den Menschen hat sich diese noradrenerge Komponente bestätigt. In einer fMRT-Studie konnte gezeigt werden, dass durch pharmakologische Verstärkung der zentralen noradrenergen Transmission mit Hilfe des NARI (Noradrenaline Reuptake Inhibitor) Reboxetin die Amygdala-Aktivität in Reaktion auf ängstliche Gesichtsausdrücke verstärkt wird (Onur et al., 2009). Umgekehrt zeigt sich nach vorheriger Applikation des auch in diesem Experiment verwendeten β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol eine Aufhebung bzw. Reduktion der physiologischen Amygdala-Aktivierung während der Verarbeitung emotionaler Inhalte (Hurlemann et al., 2010b; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005). In Einklang mit diesen Ergebnissen wird auch die verstärkte Erinnerung emotionaler Gedächtnisinhalte durch Propranolol-Applikation vor dem Lernen aufgehoben (Cahill et al., 1994; Strange et al., 2003; van Stegeren et al., 2005). Die Erinnerungsstärke gleicht sich nach Propranolol-Gabe der Leistung von Patienten mit selektiven

Amygdala-Läsionen an (Adolphs et al., 1997; Cahill et al., 1995; Markowitsch et al., 1994; Siebert et al., 2003). Periphere Betablockade mit hydrophilen Substanzen wie Atenolol oder Nadolol, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, lässt keinen solchen Einfluss auf das emotionale Gedächtnis beobachten, ebenso wie der reine Blutdruckabfall keine Korrelation mit der Gedächtnisfunktion zeigt (O'Carroll et al., 1999a; van Stegeren et al., 1998). Somit scheint Propranolol durch seine zentrale Wirkung gezielt die Amygdala als Verstärker emotionaler Gedächtnisinhalte während Enkodierung und auch Konsolidierung zu blockieren.

Unsere Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die hippokampale Prozessierung der Stimulus-Kategorie-Assoziationen in diesem Experiment bei der Verwendung von Gesichtern als sozial-emotionales Feedback durch die Amygdala verstärkend moduliert wird. Die Wahrnehmung der Gesichtsausdrücke erregt bei den Probanden emotionales Arousal, welches mit Noradrenalin-Freisetzung im LC einhergeht und zur Aktivierung der Amygdala führt (Kensinger und Corkin, 2004), welche daraufhin modulierend in die Gedächtnisbildung eingreift. Durch die Propranolol-Gabe wird die Aktivierung der Amygdala durch Noradrenalin unterbunden. So gleicht sich die Lernleistung mit sozial-emotionalen Rückmeldungen nach Propranolol-Gabe der Lernleistung mit neutralem Feedback an, in welcher die Feedback-Stimuli (farbige Signale) kein Arousal erzeugen. Für das direkte Lernen emotionaler Stimuli wurde eine verstärkte Gedächtnisleistung durch Amygdala-vermittelte Modulation der hippokampalen Prozessierung schon vielfach beschrieben (Cahill et al., 1996; Cahill et al., 2001; Canli et al., 2000; Canli et al., 2002; Hamann et al., 1999). Unsere Ergebnisse untermauern die Annahme, dass auch die soziale Erleichterung deklarativen Lernens durch Gesichter als sozial-emotionales Feedback einer solchen Verstärkung durch die Amygdala unterliegt.

Eine mögliche Beeinflussung der Lernleistung durch die Amygdala, ausgelöst über die Erregung emotionalen Arousals, wurde vorangehend diskutiert. Betrachtet man die sozial-emotionalen Rückmeldungen im Sinne von Blair (2003) als appetitive oder aversive Stimuli, ist neben der Erregung emotionalen Arousals auch von einer belohnenden bzw. bestrafenden Wirkung dieser Rückmeldungen auszugehen. Die möglichen Auswirkungen einer solchen belohnenden bzw. bestrafenden Funktion sollen nachfolgend diskutiert werden.

Es ist bekannt, dass durch Belohnung bzw. positive Verstärkung Entladungen dopaminerger Neurone (bursts) ausgelöst werden (Pan et al., 2005; Schultz et al., 1997). Bestrafung führt umgekehrt zu einem Abfall der Dopamin-Aktivität (dips) (Satoh et al., 2003; Schultz et al., 1997). Die Rolle des dopaminergen Belohnungssystems für die Feedback-Verarbeitung lässt sich durch Beobachtungen an Parkinson-Patienten, die eine profunde Degeneration nigro-striataler dopaminerger Neurone und dadurch verminderte Dopamin-Spiegel aufweisen (Dauer und Przedborski, 2003; Kish et al., 1988), veranschaulichen. Solche Patienten zeigen normale Leistungen in Aufgaben, die beobachtendes Lernen (observational learning) fordern. Sie sind jedoch deutlich beeinträchtigt in kognitiven Aufgaben, die das Lernen mit positivem und negativem Feedback voraussetzen (Ashby et al., 1998; Knowlton et al., 1996; Shohamy et al., 2004; Smith und McDowall, 2006).

Auch zwischen der modulierenden Funktion der Amygdala auf die Gedächtnisbildung und der Dopamin-Ausschüttung wurde bereits vielfach ein Zusammenhang beschrieben. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Gabe von gelöstem Rohrzucker oder gelöster Glukose als Belohnung retroaktiv die Erinnerung an eine vorher gebildete klassisch konditionierte Assoziation verstärkt (Messier und White, 1984). Zusätzlich zu diesem retroaktiven, verstärkenden Effekt auf das Gedächtnis haben belohnende Stimuli proaktive, antreibende Effekte (drive-like effects). Sie verursachen motivationales Arousal (Bindra, 1968) und bahnen somit die Bereitschaft zu weiterer Aktion, was zu einer höheren Effizienz in nachfolgenden Aufgaben führt (Wise, 2004). Für dieses Lernen von Assoziationen zwischen Stimuli und Belohnungen hat die Amygdala eine besondere Rolle (Baxter und Murray, 2002). Der basolaterale Kern der Amygdala ist unter anderem Ziel dopaminerger Projektionen aus dem Mesenzephalon (Asan, 1998; Brinley-Reed und McDonald, 1999; Swanson, 1982). Diese dopaminergen Projektionen in die Amygdala haben dabei modulierenden Einfluss auf assoziative Lernprozesse, insbesondere wenn es um Reaktionen auf belohnende oder aversive Stimuli geht (Everitt et al., 1999; Koob, 1999; Maren und Fanselow, 1996). So wird das Lernen von Assoziationen zwischen Stimuli und Belohnungen verstärkt durch Injektionen von Dopamin-Agonisten in die Amygdala männlicher Ratten (Hitchcott et al., 1997). Umgekehrt lassen sich konditionierte Angstreaktionen durch Injektionen von Dopamin-Antagonisten in die Amygdala unterbinden (Guarraci et al., 1999; Guarraci et al., 2000; Lamont und Kokkinidis, 1998).

Es gibt Hinweise dafür, dass auch der dopaminerge Einfluss auf die Amygdala und damit auf das Gedächtnis in Abhängigkeit von noradrenerger Aktivierung steht. So werden an Ratten beobachtete Verstärkungen konditionierter Angstreaktionen nach Dopamin-Injektionen in die basolaterale Amygdala durch gleichzeitige Injektion von β -Adrenozeptor-Antagonisten aufgehoben (Lalumiere et al., 2004). Auch in umgekehrter Richtung scheint die verstärkende Modulation des Gedächtnisses mittels Injektionen von β -Adrenozeptor-Agonisten in die basolaterale Amygdala durch simultane Injektion des unspezifischen Dopamin-Rezeptor-Antagonisten cis-Flupentixol verhindert zu werden (Lalumiere und McGaugh, 2005). Für die modulierende Funktion der Amygdala bei der Gedächtnisbildung scheinen somit sowohl noradrenerge als auch dopaminerge Aktivierung von Bedeutung zu sein.

Es ist stark anzunehmen, dass auch die emotionalen Gesichtsausdrücke, die in diesem Experiment verwendet wurden, als Rückmeldung nach einer korrekten oder inkorrekten Zuordnung belohnende bzw. bestrafende Wirkung haben und damit die Dopamin-Freisetzung beeinflussen. Somit ist auch eine Beeinflussung der Erinnerungsstärke und damit der Lernleistung durch die belohnende/bestrafende Wirkung der Gesichtsausdrücke denkbar. Die Belohnung bzw. Bestätigung, welche der Proband durch ein fröhliches Gesicht als Feedback erfährt, führt zur Dopamin-Freisetzung und damit zur Aktivierung der Amygdala. Diese nimmt daraufhin modulierenden Einfluss auf die Gedächtnisbildung. Aufgrund der beschriebenen reziproken Abhängigkeit der dopaminergen und noradrenergen Aktivierung der Amygdala, ist auch der Effekt der Propranolol-Gabe mit diesem Ansatz vereinbar, da die Wirkung der Dopamin-Ausschüttung durch Blockade von β -Adrenozeptoren aufgehoben werden kann (Lalumiere et al., 2004).

Das im Rahmen der vorgelegten Arbeit durchgeführte Experiment führt zu zwei zentralen Ergebnissen: Erstens liefert das Lernen neutraler Stimulus-Kategorie-Assoziationen, unterstützt durch sozial-emotionales Feedback, signifikant bessere Ergebnisse als das Lernen mit einer neutralen, nicht-sozialen Rückmeldung. Menschliche Gesichter als Rückmeldung erleichtern somit das deklarative Lernen und führen dadurch zu einer besseren Lernleistung in den entsprechenden Durchgängen des Experiments. Zweitens ist diese bessere Lernleistung abhängig von einer noradrenergen Aktivierung, die durch zentrale Blockade von β -Adrenozeptoren aufgehoben werden kann. Es ist dabei von einem modulierenden Einfluss der Amygdala auf die hippocampale Gedächtnisprozessierung auszugehen, der primär für die stärkere Lernleistung bei der Verwendung sozial-

emotionaler Rückmeldungen verantwortlich ist. Für die Aktivierung der Amygdala wurden zwei Wege diskutiert: Zum Einen die Aktivierung durch Erhöhung der zentralen noradrenergen Transmission über den LC in Zusammenhang mit emotionalem Arousal, welches durch das Betrachten der Gesichtsausdrücke ausgelöst wird. Zum Anderen durch Erhöhung eines dopaminergen Einflusses auf die Amygdala aufgrund des Belohnungseffektes der emotionalen Gesichtsausdrücke.

Die Bedeutung der Amygdala für die bessere Lernleistung bei Verwendung sozial-emotionaler Rückmeldungen lässt sich mit Hilfe der bereits beschriebenen weiteren Teilerperimente noch weiter untermauern (Hurlemann et al., 2010a).

Die beiden Patientinnen, die durch die Urbach-Wiethe-Erkrankung selektive, bilaterale Amygdala-Läsionen aufweisen, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine fast normale Lernleistung beim Lernen mit nicht-sozialem, symbolischem Feedback. Wurden jedoch emotionale Gesichtsausdrücke als Rückmeldungen verwendet, war nur ein sehr geringfügiger Lerneffekt im Verlauf der sechs Zyklen erkennbar. Die Patientinnen erzielten erheblich schlechtere Lernergebnisse als die Probandinnen der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis zeigt wiederum, dass für das Lernen der Stimulus-Kategorie-Assoziationen in dieser Lernaufgabe, bei der Verwendung von Gesichtern als sozial-emotionales Feedback, eine intakte Funktion der Amygdala erforderlich ist. Eine gestörte Aktivierung der Amygdala durch Blockade der noradrenergen Transmission mit dem β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol führt zum Verlust des Vorteils der sozial-emotionalen Rückmeldungen. Der Lernerfolg entspricht dem, der beim Lernen mit nicht-sozialem Feedback beobachtet wird. Besteht eine komplette, bilaterale Schädigung der Amygdala, ist ein effektives Lernen mit sozial-emotionalen Rückmeldungen fast nicht mehr möglich, während das Lernen mit nicht-sozialem Feedback nur leicht eingeschränkt ist. Diese Ergebnisse unterstreichen die herausragende Bedeutung der Amygdala für deklaratives Lernen, welches durch sozial-emotionale Rückmeldungen unterstützt wird.

Propranolol scheint die verstärkende Funktion der Amygdala auf das Gedächtnis selektiv zu blockieren. Die Gabe von Oxytocin in dem bereits beschriebenen, weiteren Teilerperiment führte hingegen zu einem entgegengesetzten Effekt (Hurlemann et al., 2010a). Die Probanden, welche vor dem Lernexperiment Oxytocin als Nasenspray eingenommen haben, erzielten unter Verwen-

dung von sozial-emotionalem Feedback nochmal bessere Lernergebnisse als die Placebo-Gruppe mit sozial-emotionalem Feedback. Die Lernleistung mit nicht-sozialem Feedback wurde durch die Oxytocin-Gabe nicht beeinflusst. Somit scheint die Oxytocin-Applikation die Amygdala-abhängige Erleichterung deklarativen Lernens, welche durch Propranolol blockiert werden kann, selektiv zu verstärken.

Bisherige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Bedeutung von Oxytocin für die Funktion der Amygdala. An Mäusen wurde eine Verbesserung des sozialen Gedächtnisses nach Oxytocin-Injektionen in die Amygdala beobachtet (Ferguson et al., 2001). Auch beim Menschen sprechen einige Studien für einen verstärkenden Effekt von Oxytocin auf Lernen und Gedächtnis in sozialen Zusammenhängen (Guastella et al., 2008; Rimmele et al., 2009). Als gegensätzliches Ergebnis ergab jedoch eine fMRT-Studie, dass durch Oxytocin-Gabe die Aktivierung der Amygdala in Reaktion auf emotionale Gesichtsausdrücke vermindert wird (Domes et al., 2007), ähnlich wie dies bei Propranolol beobachtet wird. In Einklang mit dieser Studie wurden auch amnestische Effekte für Oxytocin beschrieben (Bruins et al., 1992; De Wied, 1965; Heinrichs et al., 2004; Petrovic et al., 2008; Wu und Yu, 2004), wobei die deutlichsten Ergebnisse in Zusammenhang mit aversiven sozialen Erfahrungen gefunden wurden (De Wied, 1965; Petrovic et al., 2008; Wu und Yu, 2004). Zusammengenommen scheint es möglich, dass Oxytocin selektiv verstärkend wirkt in positivem, sozialem Kontext, jedoch entgegengesetzte Wirkung haben kann, wenn das Lernen insgesamt als aversiv erfahren wird.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Menschen effektiver lernen, wenn sie nicht nur neutral über richtige und falsche Handlungen informiert werden, sondern wenn ihr Verhalten durch einen anderen Menschen beurteilt wird. Ein Lächeln als Lob und Bestätigung wirkt sich effizienter auf die Lernleistung aus als eine neutrale Bestätigung richtigen Verhaltens. Umgekehrt führt eine zornige Reaktion wirksamer zur Vermeidung eines bestimmten Verhaltens als die bloße Information über einen Fehler. Hieraus lassen sich zahlreiche Konsequenzen für die effektive Beeinflussung eines Menschen in seinem Verhalten ableiten. Ein Beispiel ist der elterliche Umgang mit Kindern während der frühkindlichen Entwicklung. Der Stellenwert emotionaler Reaktionen enger Bezugspersonen für das Lernen im frühkindlichen Alter wird in Anbetracht des oben erläuterten sozialen Referenzierens (Klannert et al., 1983; Klannert et al., 1986; Walker-Andrews, 1998) von den Ergebnissen dieses Experiments weiter untermauert. Emotionale Zuwendung durch die Eltern und

enge Bezugspersonen kann somit als Grundvoraussetzung für effektives Lernen während der frühkindlichen Entwicklung angesehen werden und fördert die gesunde Entwicklung des Kindes. Durch die immer höhere Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen steigt auch die Anzahl an Patienten, die durch Formen der Demenz einen Abbau ihrer kognitiven Fähigkeiten erleiden. Für die kommenden Jahrzehnte wird eine massive Zunahme pflegebedürftiger Demenz-Patienten vorausgesagt (Brookmeyer et al., 2007; Ferri et al., 2005) und die Deckung des ansteigenden Bedarfs an Pflegekräften ist Gegenstand aktueller Diskussionen. So wird auch der Einsatz von Robotern, die unterstützend in Pflege und Therapie eingesetzt werden sollen, diskutiert und vielerorts sogar schon erprobt (Odetti et al., 2007; Tamura et al., 2004; Tapus et al., 2008). Obwohl ein positiver Einfluss auf die Patienten in einigen Studien beobachtet wurde (Tamura et al., 2004), ist der Nutzen solcher maschineller Hilfen kritisch zu betrachten. Gerade im Umgang mit an Demenz erkrankten Patienten ist das Trainieren kognitiver Fähigkeiten von elementarer Bedeutung (Knapp et al., 2006; Spector et al., 2003; Woods et al., 2006). Somit unterstreicht das Ergebnis dieses Experiments den Vorteil und die besondere Bedeutung eines betreuenden Menschen, der das Lernen des Patienten mit emotionalen Reaktionen unterstützt. Eine solche Förderung ist durch maschinell gestützte Pflege nicht möglich und eine maschinelle Unterstützung ist allenfalls ergänzend zu kognitiven Übungen mit anderen Menschen sinnvoll vorstellbar.

5 Zusammenfassung

Das Lernen aus den Konsequenzen des eigenen Handelns ist eine elementare Fähigkeit des Menschen, um sich flexibel an seine Umwelt anpassen zu können. In der Gesellschaft dienen dabei häufig emotionale menschliche Gesichtsausdrücke als Rückmeldungen, die den Menschen in seinem Handeln beeinflussen. Es ist bekannt, dass emotionale Gesichtsausdrücke, wie auch andere emotionale Stimuli, zur Erregung emotionalen Arousal und abhängig von β -adrenergen Verbindungen zur Aktivierung der Amygdala führen. Diese Aktivierung der Amygdala kann zu einer Modulation der Enkodierung und Konsolidierung innerhalb des medialen Temporallappens und damit zu einer verstärkten Erinnerung emotionaler Inhalte führen. Das primäre Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu klären, ob menschliche Gesichter auch als sozial-emotionale Rückmeldungen in einer deklarativen Lernaufgabe verstärkende Wirkung auf das Gedächtnis haben. Es wurde untersucht, ob diese sozial-emotionalen Rückmeldungen einen Vorteil in Bezug auf die Lernleistung gesunder Probanden im Vergleich zu neutralen, symbolischen Rückmeldungen haben. Im Besonderen sollte untersucht werden, ob für diese erwartete Erleichterung des deklarativen Lernens eine Abhängigkeit besteht von zentraler noradrenerger Aktivierung.

Hierzu wurde von 32 gesunden Probanden eine assoziative Lernaufgabe bearbeitet, in der die Kategoriezugehörigkeiten von dreistelligen Zahlen zu zwei Kategorien (,A‘ und ,B‘) durch Versuch und Irrtum mit Hilfe von unterschiedlichen Rückmeldungen gelernt werden mussten. In der Hälfte der Durchgänge wurden, als sozial-emotionales Feedback, Bilder lächelnder bzw. zorniger Gesichter verwendet, in der anderen Hälfte neutrale, symbolische Rückmeldungen. Unter doppelter Verblindung wurde bei der Hälfte der Probanden die zentrale, noradrenerge Transmission durch Gabe des β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol blockiert, die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Für beide Gruppen wurden, getrennt für die beiden Feedback-Bedingungen, die gemittelte Lernleistung der Probanden sowie die Reaktionszeiten erfasst. Aus diesen Rohdaten wurde die statistische Analyse mit Hilfe von multifaktoriellen, parametrischen Varianzanalysen für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Probanden der Placebo-Gruppe bei Verwendung von Gesichtern als sozial-emotionales Feedback deutlich bessere Lernleistungen erzielten als bei Verwendung der symbolischen Rückmeldungen. Nach Gabe von Propranolol, welches zu einer zentralen Blockade von

β -Adrenozeptoren führt, war dieser Vorteil der sozialen Rückmeldungen nicht mehr zu beobachten. Die Leistung bei Verwendung nicht-sozialer Rückmeldungen wurde durch die Propranolol-Gabe nicht beeinflusst.

Aufgrund der Bedeutung der Amygdala für die Enkodierung emotionaler Gedächtnisinhalte, deren Einfluss durch Propranolol-Gabe aufgehoben werden kann, scheint es, dass in diesem Experiment die bessere Lernleistung bei Verwendung emotionaler Rückmeldungen ebenso auf einem Einfluss der Amygdala basiert. Die Gesichter erregen emotionales Arousal und aktivieren die Amygdala, welche wiederum modulierend auf die Enkodierung innerhalb des medialen Temporallappens einwirkt und so zu einer besseren Lernleistung führt. Neben der Erregung emotionalen Arousals ist auch von einer belohnenden bzw. bestrafenden Wirkung der Gesichter auszugehen, welche über dopaminerge Projektionen ebenfalls zu einer Aktivierung der Amygdala und hierüber zu einer Beeinflussung des deklarativen Gedächtnisses führen kann.

Der verstärkende Effekt von emotionalem Arousal über die Amygdala auf das deklarative Gedächtnis wurde vielfach beschrieben. In diesem Experiment konnte beobachtet werden, dass emotionale Stimuli in Form von Gesichtern auch als Rückmeldungen beim Lernen neutraler Stimulus-Kategorie-Assoziationen zu einer besseren Gedächtnisleistung führen und somit deklaratives Lernen erleichtern. Der Vorteil der sozialen Rückmeldung geht nach Einnahme von Propranolol verloren. Diese Erleichterung deklarativen Lernens durch sozial-emotionale Rückmeldungen ist somit abhängig von einer zentralen noradrenergen Aktivierung von β -Adrenozeptoren.

6 Literaturverzeichnis

1. Abrisqueta-Gomez J, Bueno OF, Oliveira MG, Bertolucci PH. Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 51-54
2. Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, Vossen A. M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview, German Version 5.0.0, DSM IV. München: Psychiatrische Universitätsklinik München, 1999
3. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2002; 1: 21-62
4. Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 1997; 4: 291-300
5. Adolphs R, Spezio M. Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* 2006; 156: 363-378
6. Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. *Nat Neurosci* 2005; 8: 512-518
7. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998; 393: 470-474
8. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669-672
9. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995; 15: 5879-5891
10. Amaral DG, Behniea H, Kelly JL. Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience* 2003; 118: 1099-1120
11. Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *J Comp Neurol* 1987; 264: 326-355
12. Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)* 2005; 210: 343-352
13. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD, Sobel N. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci* 2003; 6: 196-202
14. Anlezark GM, Crow TJ, Greenway AP. Impaired learning and decreased cortical norepinephrine after bilateral locus coeruleus lesions. *Science* 1973; 181: 682-684
15. Asan E. The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1998; 142: 1-118
16. Ashby FG, Alfonso-Reese LA, Turken AU, Waldron EM. A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychol Rev* 1998; 105: 442-481
17. Ashby FG, Maddox WT, Bohil CJ. Observational versus feedback training in rule-based and information-integration category learning. *Mem Cognit* 2002; 30: 666-677
18. Ashby FG, O'Brien JB. The effects of positive versus negative feedback on information-integration category learning. *Percept Psychophys* 2007; 69: 865-878
19. Aston-Jones G. Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep Med* 2005; 6 Suppl 1: S3-7
20. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981a; 1: 876-886
21. Aston-Jones G, Bloom FE. Nonnorepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neurosci* 1981b; 1: 887-900
22. Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T. Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res* 1991; 88: 501-520

23. Aston-Jones G, Foote S, Bloom F. Anatomy and physiology of locus coeruleus neurons: functional implications. In: Ziegler M, Lake C, Hrsg. *Frontiers of clinical neuroscience*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984: 92-116
24. Baird AA, Gruber SA, Fein DA, Maas LC, Steingard RJ, Renshaw PF, Cohen BM, Yurgelun-Todd DA. Functional magnetic resonance imaging of facial affect recognition in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 195-199
25. Baron RS. Distraction-Conflict Theory: Progress and Problems. *Adv Exp Soc Psychol* 1986; 19: 1-40
26. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 563-573
27. Bear MF, Singer W. Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature* 1986; 320: 172-176
28. Benedict JO, Cofer JL, Cole MW. A study of Zajonc's theory of social facilitation using a wheel-turn Sidman avoidance response in rats. *Bull Psychon Soc* 1980; 15: 236-238
29. Benton AL. The neuropsychology of facial recognition. *Am Psychol* 1980; 35: 176-186
30. Berridge CW, Bolen SJ, Manley MS, Foote SL. Modulation of forebrain electroencephalographic activity in halothane-anesthetized rat via actions of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region. *J Neurosci* 1996; 16: 7010-7020
31. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42: 33-84
32. Bindra D. Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. *Psychol Rev* 1968; 75: 1-22
33. Blair RJ. Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 561-572
34. Bouret S, Sara SJ. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci* 2005; 28: 574-582
35. Bradley MM, Greenwald MK, Petry MC, Lang PJ. Remembering pictures: pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1992; 18: 379-390
36. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; 17: 875-887
37. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 1998; 281: 1185-1187
38. Brinley-Reed M, McDonald AJ. Evidence that dopaminergic axons provide a dense innervation of specific neuronal subpopulations in the rat basolateral amygdala. *Brain Res* 1999; 850: 127-135
39. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 186-191
40. Bruins J, Hijman R, Van Ree JM. Effect of a single dose of des-glycinamide-[Arg8]vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides* 1992; 13: 461-468
41. Brunner E, Puri ML. Non-parametric methods in factorial designs *Statistical Papers* 2001; 42: 1-52
42. Burnham WH. Retroactive amnesia: illustrative cases and a tentative explanation. *Am. J. Psychol* 1903; 14: 382-396
43. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. The amygdala and emotional memory. *Nature* 1995; 377: 295-296
44. Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, Wu J, McGaugh JL. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8016-8021
45. Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, Potkin SG, Alkire MT. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75: 1-9

46. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 1994; 371: 702-704
47. Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 10789-10794
48. Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L. Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 2000; 20: RC99
49. Cedarbaum JM, Aghajanian GK. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol* 1978; 178: 1-16
50. Cermak LS. Human memory and amnesia. Hillsdale, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates, 1982
51. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980; 210: 207-210
52. Crow TJ, Wendlandt S. Impaired acquisition of a passive avoidance response after lesions induced in the locus coeruleus by 6-OH-dopamine. *Nature* 1976; 259: 42-44
53. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 1982; 32: 331-341
54. Darwin CR. The expression of emotion in man and animals. London: John Murray, 1872
55. Dashiell JF. An experimental analysis of some group effects. *J Abnorm Soc Psychol* 1930; 25: 190-199
56. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909
57. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 13-34
58. De Wied D. The Influence of the Posterior and Intermediate Lobe of the Pituitary and Pituitary Peptides on the Maintenance of a Conditioned Avoidance Response in Rats. *Int J Neuropharmacol* 1965; 4: 157-167
59. Dimberg U. Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology* 1982; 19: 643-647
60. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 64-74
61. Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1187-1190
62. Dreher JC, Kohn P, Berman KF. Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 2006; 16: 561-573
63. Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 51-86
64. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 41-50
65. Ekman P. Basic emotions. In: Dalglish T, Power M, Hrsg. *Handbook of cognition and emotion*. New York: John Wiley, 1999: 43-60
66. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 412-438
67. Fallon JH, Koziell DA, Moore RY. Catecholamine innervation of the basal forebrain. II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 1978; 180: 509-532
68. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001; 21: 8278-8285
69. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2117
70. Fitzgerald DA, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 2006; 30: 1441-1448

71. Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 3033-3037
72. Foote SL, Berridge CW, Adams LM, Pineda JA. Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Prog Brain Res* 1991; 88: 521-532
73. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983; 63: 844-914
74. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 119-130
75. Fried I, Cameron KA, Yashar S, Fong R, Morrow JW. Inhibitory and excitatory responses of single neurons in the human medial temporal lobe during recognition of faces and objects. *Cereb Cortex* 2002; 12: 575-584
76. Fried I, MacDonald KA, Wilson CL. Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron* 1997; 18: 753-765
77. Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. *Curr Biol* 2007; 17: 724-732
78. Gallagher M, Kapp BS, Musty RE, Driscoll PA. Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science* 1977; 198: 423-425
79. Gates GS, Rissland LQ. The effect of encouragement and discouragement upon performance. *J Educ Psychol* 1923; 14: 21-26
80. Geen RG, Gange JJ. Drive theory of social facilitation: Twelve years of theory and research. *Psychol Bull* 1977; 84: 1267-1288
81. Guarraci FA, Frohardt RJ, Falls WA, Kapp BS. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci* 2000; 114: 647-651
82. Guarraci FA, Frohardt RJ, Young SL, Kapp BS. A functional role for dopamine transmission in the amygdala during conditioned fear. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 732-736
83. Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 256-258
84. Halgren E, Dale AM, Sereno MI, Tootell RB, Marinkovic K, Rosen BR. Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapp* 1999; 7: 29-37
85. Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 1999; 2: 289-293
86. Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 990-992
87. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1256-1263
88. Hatfield T, McGaugh JL. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol Learn Mem* 1999; 71: 232-239
89. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 223-233
90. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 59-67
91. Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A. The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron* 1999; 22: 189-199
92. Hecaen H, Angelergues R. Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol* 1962; 7: 92-100
93. Hein L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res* 2006; 326: 541-551
94. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, Ehlert U, Hellhammer DH. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol Behav* 2004; 83: 31-38

95. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (1. Aufl.). Göttingen: Hogrefe, 2001
96. Henchy T, Glass DC. Evaluation apprehension and the social facilitation of dominant and subordinate responses. *J Pers Soc Psychol* 1968; 10: 446-454
97. Hitchcott PK, Bonardi CM, Phillips GD. Enhanced stimulus-reward learning by intra-amygdala administration of a D3 dopamine receptor agonist. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133: 240-248
98. Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* 2000; 3: 80-84
99. Hooker CI, Germine LT, Knight RT, D'Esposito M. Amygdala response to facial expressions reflects emotional learning. *J Neurosci* 2006; 26: 8915-8922
100. Hopkins WF, Johnston D. Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *J Neurophysiol* 1988; 59: 667-687
101. Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010a; 30: 4999-5007
102. Hurlemann R, Rehme AK, Diessel M, Kukulja J, Maier W, Walter H, Cohen MX. Segregating intra-amygdalar responses to dynamic facial emotion with cytoarchitectonic maximum probability maps. *J Neurosci Methods* 2008; 172: 13-20
103. Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Maier W, Dolan RJ. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007; 45: 877-884
104. Hurlemann R, Walter H, Rehme AK, Kukulja J, Santoro SC, Schmidt C, Schnell K, Musshoff F, Keysers C, Maier W, Kendrick KM, Onur OA. Human amygdala reactivity is diminished by the beta-noradrenergic antagonist propranolol. *Psychol Med* 2010b; 1-10
105. Insausti R, Amaral DG, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987; 264: 356-395
106. Introini-Collison IB, Dalmaz C, McGaugh JL. Amygdala beta-noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 65: 57-64
107. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 9379-9384
108. Izawa C. Function of test trials in paired-associate learning. *J Exp Psychol* 1967; 75: 194-209
109. Jones BE, Moore RY. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res* 1977; 127: 25-53
110. Jones BE, Yang TZ. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol* 1985; 242: 56-92
111. Jones EG, Powell TP. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 1970; 93: 793-820
112. Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969; 163: 32-41
113. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 1997; 17: 4302-4311
114. Kensinger EA. Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci* 2004; 15: 241-251
115. Kensinger EA, Corkin S. Memory enhancement for emotional words: are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Mem Cognit* 2003; 31: 1169-1180
116. Kensinger EA, Corkin S. Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3310-3315
117. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988; 318: 876-880

118. Klinnert MD, Campos JJ, Sorce JF, Emde RN, Svejda M. Emotions as behavior regulators: Social referencing in infancy. In: Plutchik R, Kellermann H, Hrsg. Emotions in early development. New York: Academic Press, 1983: 57–86
119. Klinnert MD, Emde RN, Butterfield P, Campos JJ. Social referencing: the infant's use of emotional signals from a friendly adult with mother present. *Dev Psychol* 1986; 427-432
120. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, Spector A, Hallam A, Woods B, Orrell M. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 574-580
121. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 1996; 273: 1399-1402
122. Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G. Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 2005; 25: 4806-4812
123. Kolb B, Wishaw IQ. *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1996
124. Koob GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 445-460
125. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 54-64
126. LaBar KS, Phelps EA. Arousal-Mediated Memory Consolidation: Role of the medial temporal lobe in humans. *Psychol. Sci.* 1998; 9: 490-493
127. LaLumiere RT, Buen TV, McGaugh JL. Post-training intra-basolateral amygdala infusions of norepinephrine enhance consolidation of memory for contextual fear conditioning. *J Neurosci* 2003; 23: 6754-6758
128. Lalumiere RT, McGaugh JL. Memory enhancement induced by post-training intrabasolateral amygdala infusions of beta-adrenergic or muscarinic agonists requires activation of dopamine receptors: Involvement of right, but not left, basolateral amygdala. *Learn Mem* 2005; 12: 527-532
129. Lalumiere RT, Nguyen LT, McGaugh JL. Post-training intrabasolateral amygdala infusions of dopamine modulate consolidation of inhibitory avoidance memory: involvement of noradrenergic and cholinergic systems. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 2804-2810
130. Lamont EW, Kokkinidis L. Infusion of the dopamine D1 receptor antagonist SCH 23390 into the amygdala blocks fear expression in a potentiated startle paradigm. *Brain Res* 1998; 795: 128-136
131. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993; 30: 261-273
132. Lavenex P, Amaral DG. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 2000; 10: 420-430
133. Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* Göttingen: Hogrefe, 2005
134. Lewis DA. The catecholaminergic innervation of primate prefrontal cortex. *J Neural Transm Suppl* 1992; 36: 179-200
135. Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Goldstein M, Morrison JH. The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci* 1987; 7: 279-290
136. Liang KC, Juler RG, McGaugh JL. Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res* 1986; 368: 125-133
137. Maddox WT, Love BC, Glass BD, Filoteo JV. When more is less: Feedback effects in perceptual category learning. *Cognition* 2008;
138. Maheu FS, Joobar R, Beaulieu S, Lupien SJ. Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behav Neurosci* 2004; 118: 420-428
139. Marco-Pallares J, Muller SV, Munte TF. Learning by doing: an fMRI study of feedback-related brain activations. *Neuroreport* 2007; 18: 1423-1426
140. Maren S, Fanselow MS. The amygdala and fear conditioning: has the nut been cracked? *Neuron* 1996; 16: 237-240

141. Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R, Brechtelsbauer D, Heuser L, Gehlen W. The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 1994; 5: 1349-1352
142. Matthews G, Wells A. The cognitive science of attention and emotion. In: Dalgleish T, Power MJ, Hrsg. *Handbook of cognition and emotion*. New York: John Wiley & Sons, 1999: 171-192
143. Mayes A, Montaldi D, Migo E. Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 126-135
144. McCune SK, Voigt MM, Hill JM. Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. *Neuroscience* 1993; 57: 143-151
145. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251
146. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 1-28
147. McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 13508-13514
148. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 539-552
149. McIntyre CK, Hatfield T, McGaugh JL. Amygdala norepinephrine levels after training predict inhibitory avoidance retention performance in rats. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1223-1226
150. McNeil JE, Warrington EK. Prosopagnosia: a face-specific disorder. *Q J Exp Psychol A* 1993; 46: 1-10
151. Messier C, White NM. Contingent and non-contingent actions of sucrose and saccharin reinforcers: effects on taste preference and memory. *Physiol Behav* 1984; 32: 195-203
152. Milner B, Corkin S, Teuber HL. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of HM. *Neuropsychologia* 1968; 6: 215-234
153. Mineka S, Cook M. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *J Exp Psychol Gen* 1993; 122: 23-38
154. Mineka S, Davidson M, Cook M, Keir R. Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys. *J Abnorm Psychol* 1984; 93: 355-372
155. Moore RY, Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 1979; 2: 113-168
156. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 1996; 383: 812-815
157. Morrison JH, Foote SL. Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in Old and New World monkeys. *J Comp Neurol* 1986; 243: 117-138
158. Morton J, Johnson MH. CONSPEC and CONLERN: a two-process theory of infant face recognition. *Psychol Rev* 1991; 98: 164-181
159. Moscovitch M. Memory and Working-with-Memory: A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *J. Cogn. Neurosci.* 1992; 4: 257-267
160. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005; 207: 35-66
161. Moses LJ, Baldwin DA, Rosicky JG, Tidball G. Evidence for referential understanding in the emotions domain at twelve and eighteen months. *Child Dev* 2001; 72: 718-735
162. Nicholas AP, Pieribone V, Hokfelt T. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience* 1993a; 56: 1023-1039
163. Nicholas AP, Pieribone V, Hokfelt T. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1993b; 328: 575-594
164. Nieuwenhuis S, Slagter HA, von Geusau NJ, Heslenfeld DJ, Holroyd CB. Knowing good from bad: differential activation of human cortical areas by positive and negative outcomes. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 3161-3168

165. O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP. Memory for emotional material: a comparison of central versus peripheral beta blockade. *J Psychopharmacol* 1999a; 13: 32-39
166. O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med* 1999b; 29: 1083-1088
167. Odetti L, Anerdi G, Barbieri MP, Mazzei D, Rizza E, Dario P, Rodriguez G, Micera S. Preliminary experiments on the acceptability of animaloid companion robots by older people with early dementia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 1816-1819
168. Onur OA, Walter H, Schlaepfer TE, Rehme AK, Schmidt C, Keysers C, Maier W, Hurlmann R. Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009; 4: 119-126
169. Pan WX, Schmidt R, Wickens JR, Hyland BI. Dopamine cells respond to predicted events during classical conditioning: evidence for eligibility traces in the reward-learning network. *J Neurosci* 2005; 25: 6235-6242
170. Papps BP, Shajahan PM, Ebmeier KP, O'Carroll RE. The effects of noradrenergic re-uptake inhibition on memory encoding in man. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 159: 311-318
171. Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 2008; 28: 6607-6615
172. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175-187
173. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci* 1998; 265: 1809-1817
174. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997; 389: 495-498
175. Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, Hokfelt T. Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. *J Neurosci* 1994; 14: 4252-4268
176. Pitkanen A, Pikkarainen M, Nurminen N, Ylinen A. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911: 369-391
177. Power AE, McIntyre CK, Litmanovich A, McGaugh JL. Cholinergic modulation of memory in the basolateral amygdala involves activation of both m1 and m2 receptors. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 207-213
178. Quirarte GL, Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 14048-14053
179. Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 523-536
180. Reber AS, Millward RB. Event observation in probability learning. *J Exp Psychol* 1968; 77: 317-327
181. Reber PJ, Siwiec RM, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM, Paller KA. Neural correlates of successful encoding identified using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2002; 22: 9541-9548
182. Reist C, Duffy JG, Fujimoto K, Cahill L. beta-Adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 377-383
183. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 2004; 7: 278-285
184. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009; 29: 38-42

185. Ritchey M, Dolcos F, Cabeza R. Role of Amygdala Connectivity in the Persistence of Emotional Memories Over Time: An Event-Related fMRI Investigation. *Cereb Cortex* 2008;
186. Roozendaal B, McGaugh JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 65: 1-8
187. Russell JA. A circumplex model of affect. *J Pers Soc Psychol* 1980; 39: 1161-1178
188. Russell JA, Fernandez-Dols JM. *The Psychology of Facial Expression*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997
189. Sara SJ, Vankov A, Herve A. Locus coeruleus-evoked responses in behaving rats: a clue to the role of noradrenaline in memory. *Brain Res Bull* 1994; 35: 457-465
190. Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M. Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 9913-9923
191. Schacter DL. Implicit Memory: History and Current Status. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 1987; 13: 501-518
192. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241-263
193. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-1599
194. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21
195. Seger CA. How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 265-278
196. Selden NR, Robbins TW, Everitt BJ. Enhanced behavioral conditioning to context and impaired behavioral and neuroendocrine responses to conditioned stimuli following ceruleocortical noradrenergic lesions: support for an attentional hypothesis of central noradrenergic function. *J Neurosci* 1990; 10: 531-539
197. Sergent J, Signoret JL. Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb Cortex* 1992; 2: 375-388
198. Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA, Poldrack RA. Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain* 2004; 127: 851-859
199. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain* 2003; 126: 2627-2637
200. Singewald N, Philippu A. Release of neurotransmitters in the locus coeruleus. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 237-267
201. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 2003; 39: 701-711
202. Smith JG, McDowall J. When artificial grammar acquisition in Parkinson's disease is impaired: the case of learning via trial-by-trial feedback. *Brain Res* 2006; 1067: 216-228
203. Southwick SM, Davis M, Horner B, Cahill L, Morgan CA, 3rd, Gold PE, Bremner JD, Charney DC. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1420-1422
204. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248-254
205. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231
206. Staddon JE, Cerutti DT. Operant conditioning. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 115-144
207. Starke K. Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005: 173-211
208. Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 11454-11458

209. Strange BA, Hurlmann R, Dolan RJ. An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and beta-adrenergic-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13626-13631
210. Strange BA, Hurlmann R, Duggins A, Heinze HJ, Dolan RJ. Dissociating intentional learning from relative novelty responses in the medial temporal lobe. *Neuroimage* 2005; 25: 51-62
211. Suzuki WA, Amaral DG. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 1994; 350: 497-533
212. Swanson LW. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 1982; 9: 321-353
213. Tamura T, Yonemitsu S, Itoh A, Oikawa D, Kawakami A, Higashi Y, Fujimooto T, Nakajima K. Is an entertainment robot useful in the care of elderly people with severe dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 83-85
214. Tapus A, Fasola J, Mataric MJ. Socially Assistive Robots for Individuals Suffering from Dementia. In: *ACM/IEEE 3rd Human-Robot Interaction International Conference, Workshop on Robotic Helpers: User Interaction, Interfaces and Companions in Assistive and Therapy Robotics*. Amsterdam, The Netherlands, 2008
215. Tewes U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (2. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, 1994
216. Triplett N. The dynamogenic factors in pacemaking and competition. *Am J Psychol* 1898; 9: 507-533
217. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, Hrsg. *Organization of memory*. New York: Academic Press, 1972: 381-403
218. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 697: 173-188
219. Van Hoesen G, Pandya DN. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Res* 1975; 95: 1-24
220. Van Hoesen G, Pandya DN, Butters N. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res* 1975; 95: 25-38
221. van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJ. Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 138: 305-310
222. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijter JP, Rombouts SA. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 2005; 24: 898-909
223. Velley L, Cardo B. Facilitation of acquisition and extinction of an operant task four weeks after stimulation of brainstem aminergic nuclei of the rat. *Behav Neural Biol* 1982; 35: 395-407
224. von Euler U. *Noradrenaline*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1956
225. von Zerssen D. *Befindlichkeits-Skala (1. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, 1975
226. von Zerssen D. *Beschwerden-Liste (1. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, 1976
227. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007; 45: 174-194
228. Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 1998; 281: 1188-1191
229. Walker-Andrews AS. Emotions and social development: Infants' recognition of emotions in others. *Pediatrics* 1998; 102: 1268-1271
230. Wang L, McCarthy G, Song AW, Labar KS. Amygdala activation to sad pictures during high-field (4 tesla) functional magnetic resonance imaging. *Emotion* 2005; 5: 12-22
231. Warrington EK, Weiskrantz L. Amnesic syndrome: consolidation or retrieval? *Nature* 1970; 228: 628-630

232. Waterhouse BD, Sessler FM, Cheng JT, Woodward DJ, Azizi SA, Moises HC. New evidence for a gating action of norepinephrine in central neuronal circuits of mammalian brain. *Brain Res Bull* 1988; 21: 425-432
233. Williams MA, McGlone F, Abbott DF, Mattingley JB. Differential amygdala responses to happy and fearful facial expressions depend on selective attention. *Neuroimage* 2005; 24: 417-425
234. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 483-494
235. Wise SP, Murray EA. Role of the hippocampal system in conditional motor learning: mapping antecedents to action. *Hippocampus* 1999; 9: 101-117
236. Witter MP, Amaral DG. Entorhinal cortex of the monkey: V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *J Comp Neurol* 1991; 307: 437-459
237. Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 1989; 9: 216-228
238. Woods B, Thorgrimsen L, Spector A, Royan L, Orrell M. Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Ment Health* 2006; 10: 219-226
239. Wu W, Yu LC. Roles of oxytocin in spatial learning and memory in the nucleus basalis of Meynert in rats. *Regul Pept* 2004; 120: 119-125
240. Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Buchel C. Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 2006; 26: 9530-9537
241. Young AW, Perrett DI, Calder AJ, Sprengelmeyer R, Ekman P. *Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests (FEEST)*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company, 2002
242. Zajonc RB. Social Facilitation. *Science* 1965; 149: 269-274
243. Zajonc RB. Compresence. In: Paulus PB, Hrsg. *Psychology of group influence*. Hillsdale, NJ: Erlbaum Press, 1980: 35-60
244. Zajonc RB, Heingartner A, Herman EM. Social enhancement and impairment of performance in the cockroach. *J Pers Soc Psychol* 1969; 13: 83-92
245. Zajonc RB, Sales SM. Social facilitation of dominant and subordinate responses. *J Exp Soc Psychol* 1966; 2: 160-168

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Maier für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Schaffung und Bereitstellung der strukturellen Voraussetzungen für die Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. med. René Hurlemann für die ausgezeichnete Betreuung über den gesamten Zeitraum meiner Arbeit an dieser Dissertation. Seine fachliche und persönliche Unterstützung haben in großem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. med. Özgür Onur danke ich für die Unterstützung bei den ersten Schritten der schriftlichen Ausarbeitung, meinem Kommilitonen Herrn Christian Weber für die Unterstützung beim Korrekturlesen. Mein besonderer Dank gilt auch allen Probandinnen und Probanden, die durch ihre Teilnahme die Durchführung dieser Studie ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich meiner Familie ganz herzlich für ihre uneingeschränkte Unterstützung während meines gesamten Studiums danken.