

**Einflüsse von Cortisol auf das Arbeitsgedächtnis:  
Eine funktionelle MRT - Studie**

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

**Stephan Johannsen  
aus Neuss**

**2008**

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. Frank Jessen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.08.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Bonn  
Direktor: Prof. Dr. W. Maier

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## INHALTSVERZEICHNIS

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	5
1.1.	Cortisolstoffwechsel	5
1.2.	Kortikoidrezeptoren im ZNS	6
1.3.	Arbeitsgedächtnis	6
1.4.	Arbeitsgedächtnis und Cortisoleinflüsse auf das Frontalhirn im Tiermodell	7
1.5.	Cortisol und Arbeitsgedächtnis beim Menschen	8
1.6.	Funktionelle Bildgebung	10
1.6.1.	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	11
1.6.2.	Funktionelle Magnetresonanztomographie	12
1.6.3.	Funktionelle Magnetresonanztomographie und Arbeitsgedächtnis	13
1.7.	Zielsetzung der Arbeit	13
<b>2.</b>	<b>Methoden</b>	14
2.1.	Probanden	14
2.2.	Studienmedikation	14
2.3.	Intraindividuelles Studiendesign	15
2.4.	Speichelcortisolbestimmung	15
2.5.	Arbeitsgedächtnis-Paradigma	16
2.6.	Analyse der Verhaltensdaten	17
2.7.	Funktionelle Bildgebung	17
2.7.1.	Akquisition der fMRT-Daten	17
2.7.2.	Analyse der fMRT-Daten	18
2.8.	Ablauf der Untersuchung	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	20
3.1	Cortisolwerte im Speichel	20
3.2.	Verhaltensdaten	22
3.2.1.	Korrekte Antworten und Fehler	23
3.2.2.	Reaktionszeitenvergleich: Verum vs. Placebo	25
3.2.3.	Reaktionszeitenvergleich: 2-back vs. 0-back Paradigma	25
3.3.	fMRT-Daten	26
3.3.1.	Kontrast Verum gegen Placebo	27
3.3.2.	Kontrast Placebo gegen Verum	27
3.3.3.	Zusätzliche Berechnungen nach Ausschluss von Probanden	30
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	32
4.1.	Effekte von Cortisol auf die Verhaltensdaten	32
4.2.	Aktivierungen im funktionellen MRT	33
4.2.1.	Gyrus frontalis medius links	34
4.2.2.	Precuneus	36
4.2.3.	Basalganglien und Arbeitsgedächtnis	37
4.3.	Modell der Cortisoleffekte	39
4.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.5.	Limitation und Ausblick	40
	<b>Zusammenfassung</b>	41
	<b>Literaturverzeichnis</b>	42
	<b>Danksagung</b>	47

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AC	Commissura anterior
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosinriphosphat
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CRH	Corticotropin releasing hormone
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GR	Glukokortikoidrezeptor
h	Stunde
kg	Kilogramm
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
NNR	Nebennierenrinde
PC	Commissura posterior
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.o.	per os
SPM	Statistical Parametric Mapping
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **1. EINLEITUNG**

Bei Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Cushing oder Depression wird ein erhöhter endogener Cortisolspiegel mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht. Auch zahlreiche Publikationen der letzten Jahre belegen endokrine Einflüsse über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse – und damit letztlich über Cortisol – auf verschiedene kognitive Leistungen und auf unterschiedliche Strukturen des ZNS. Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen einer kurzfristigen Cortisolspiegelerhöhung auf die Arbeitsgedächtnisleistung und gleichzeitig auf die Aktivierung der für das Arbeitsgedächtnis verantwortlichen Hirnregionen in der funktionellen Bildgebung (funktionelle Magnetresonanztomographie) zu untersuchen.

### **1.1. Cortisolstoffwechsel**

Cortisol, der wichtigste Vertreter der Glukokortikoide des Menschen, wird zum größten Teil in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) gebildet. Die Ausschüttung unterliegt einem übergeordneten Regelkreis: Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus bewirkt die Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) im Hypophysenvorderlappen, welches wiederum die Sekretion von Cortisol in der NNR bewirkt. Die CRH- und die ACTH- Sekretion ist an den Cortisolspiegel rückgekoppelt (Wuttke, 2000).

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt dieser Regelkreis einem zircadianen Rhythmus. So zeigt der Plasmacortisolspiegel ein Maximum am frühen Morgen, nimmt im Tagesverlauf ab und erreicht einen Tiefpunkt etwa gegen Mitternacht. Während der zweiten Nachthälfte erfolgt ein abrupter Anstieg. Die ACTH-Ausschüttung und damit auch die Cortisolsekretion erfolgt pulsatil und ist weitgehend unbeeinflusst von akuten Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Kurzzeitige Erhöhungen des Cortisolspiegels für die Dauer von ein bis zwei Stunden treten im Rahmen von Stresssituationen auf (van Cauter und Turek, 1995).

Cortisol besitzt vielfältige Wirkungen auf den Organismus. Unter anderem spielt es eine Rolle bei der raschen Bereitstellung von Energieträgern durch Steigerung der Glukoneogenese in der Leber und durch seine proteinkatabole Wirkung. Es bewirkt eine Hemmung der humoralen und zellulären Immunabwehr und hat entzündungshemmende Eigenschaften, wobei diese Wirkungen vor allem im Rahmen längerfristig erhöhter Spiegel bedeutsam sind (Wuttke, 2000).

## **1.2. Kortikoidrezeptoren im ZNS**

Zwei verschiedene Rezeptortypen sind wichtig bei der Wirkung von Glukokortikoiden im Gehirn: Der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR, Typ-1-Rezeptor) hat eine hohe Affinität zu endogenen Glukokortikoiden. Das sind Corticosteron bei Nagetieren und Cortisol beim Menschen. Mineralokortikoid-Rezeptoren kommen im Gehirn in besonders hoher Dichte in den Strukturen des Limbischen Systems, vor allem im Hippocampus, vor. Glukokortikoid-Rezeptoren (GR, Typ-2-Rezeptoren) haben dagegen eine etwa sechs- bis zehnfach geringere Affinität zu endogenen Glukokortikoiden (Lupien et al., 2005), jedoch eine höhere zu synthetischen Glukokortikoiden wie zum Beispiel Dexamethason. GR sind im Gehirn weiter verbreitet als MR. Sie kommen zwar auch im Hippocampus vor, sind aber in anderen septalen und kortikalen Regionen, den paraventriculären Kerngebieten und vor allem im frontalen Kortex in wesentlich höherer Dichte zu finden. Bedingt durch die unterschiedlichen Affinitäten beider Rezeptortypen gibt es deutliche Unterschiede bei ihrer Besetzung im zirkadianen Verlauf des Cortisolspiegels. Während des Tiefpunktes im Tagesprofil sind immerhin 90 Prozent der MR besetzt, jedoch nur etwa 10 Prozent der GR. Am Maximum des Tagesprofils in den frühen Morgenstunden und unter Stressbedingungen sind die MR vollständig gesättigt und die GR etwa zu 67-74 Prozent besetzt. Im Rahmen chronisch erhöhter Cortisolspiegel kann es zu einer Herabregulation der GR kommen, wodurch die negative Rückkopplung innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinträchtigt wird und es zu einer Überaktivierung der Achse kommen kann (Jameison und Dinan, 2001).

## **1.3. Arbeitsgedächtnis**

Beim Arbeitsgedächtnis handelt es sich um einen kognitiven Mechanismus, der es erlaubt, eine bestimmte Menge an Informationen für eine begrenzte Zeitspanne aktiv zu halten und damit einer Verarbeitung zugänglich zu machen. Es stellt eine wichtige Schnittstelle zwischen Wahrnehmung, Langzeitgedächtnis und dem Verhalten eines Individuums dar.

Baddeley (2003) unterscheidet in einem Modell des Arbeitsgedächtnisses drei wesentliche Bestandteile: Die übergeordnete zentrale Exekutive spielt eine Rolle bei der Steuerung der Aufmerksamkeit. Vertraute Verhaltensmuster laufen weitgehend unbewusst ab. Erst wenn das Routineverhalten einer Situation nicht gerecht wird, wird durch die Exekutive Aufmerksamkeit auf den Vorgang gelenkt. Außerdem integriert die zentrale Exekutive als übergeordnete Verarbeitungseinheit zwei nachgeordnete Speichersysteme. Erstens ist das die phonologische

Schleife, wo sprachbasierte Informationen für eine begrenzte Zeit gespeichert werden und durch wiederholtes - auch stummes - Artikulieren gefestigt werden können. Das zweite Subsystem ist der visuell-räumliche Speicher (visuospatial sketchpad), der für die Registrierung und Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Informationen verantwortlich ist.

Für die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses wird ein ganzes Netzwerk verschiedener Strukturen verantwortlich gemacht, an dem vor allem Bereiche des Frontallappens, aber auch temporale sowie parietale Assoziationsgebiete, Anteile des limbischen Systems und subkortikale Bereiche des Thalamus und der Basalganglien beteiligt sind (Constantinidis und Procyk, 2004). Aus Läsionsstudien, vor allem aber mittels funktioneller Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie, funktionelle Kernspintomographie) konnten konkrete Hinweise auf die beteiligten Areale gewonnen werden. In einer Übersicht von Smith und Jonides (1999) wird dabei zwischen den Teilbereichen Verarbeitung und Speicherung unterschieden, vergleichbar mit der Exekutive und den Speichersystemen im Modell von Baddeley. Wesentliche Verarbeitungsprozesse, wie Steuerung von Aufmerksamkeit und das Management verschiedener, teilweise konkurrierenden Aufgaben, rufen Aktivierungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie des anterioren Gyrus cinguli hervor. Bei der Speicherung von Sprachinformation sind neben posterioren Anteilen des linken Paritallappens das Broca-Zentrum im Gyrus frontalis inferior der linken Hemisphäre sowie der linke supplementär motorische und prämotorische Kortex aktiviert. Speicherung von räumlicher Information aktiviert den prämotorischen Kortex der rechten Hemisphäre.

#### **1.4. Arbeitsgedächtnis und Cortisoleinflüsse auf das Frontalhirn im Tiermodell**

Bei Untersuchungen mit Affen wurden für das Arbeitsgedächtnis verantwortliche Areale durch die Messung der lokalen zerebralen Glukoseutilisation identifiziert. Im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen hier Regionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie des parietalen Assoziationskortex eine vermehrte Glukoseutilisation (Friedmann und Goldman-Rakic, 1994).

Eine stressbedingte Einschränkung des Arbeitsgedächtnisses bei Affen berichten Arnsten und Goldman-Rakic (1998). Die Tiere wurden einer Stresssituation durch Lärm (105 dB) ausgesetzt und zeigten dann signifikant schlechtere Leistungen bei einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Andere Tests, zum Beispiel Mustererkennung, wurden nicht beeinflusst, was auf eine

spezifische Beeinträchtigung des präfrontalen Kortex im Gegensatz zu einer allgemeinen Leistungseinschränkung hindeutet. Dopaminerge Mechanismen scheinen hierbei von Bedeutung zu sein. Durch vorherige Behandlung mit einem Dopaminrezeptorantagonisten konnte die Arbeitsgedächtnisleistung verbessert werden.

Eine Studie von Lyons et al. (2000) untersucht die Folgen einer längerfristigen Cortisolbehandlung bei Affen. Über 28 Tage erhielten die Tiere entweder mit Cortisol angereichertes Trinkwasser oder Placebo. In einem Test zur Verhaltenskontrolle, der als geeignetes Instrument zur Messung von Defiziten des präfrontalen Kortex gilt, zeigen die Tiere, die Cortisol erhalten haben, eine schlechtere Leistung als Tiere aus der Placebogruppe. Die Autoren folgern, dass eine Störung der dopaminergen Neurotransmission im präfrontalen Kortex aufgrund des Cortisoleinflusses die Ursache der Defizite sein könnte.

### **1.5. Cortisol und Arbeitsgedächtnis beim Menschen**

Die Effekte unterschiedlicher Cortisoldosierungen (40, 300 und 600 µg/kg/h Hydrocortison intravenös) auf die Gedächtnisleistung junger Probanden wurde von Lupien et al. (1999) untersucht. Bei der Gruppe mit der höchsten Cortisoldosis fällt eine signifikant verlängerte Reaktionszeit bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Item recognition task) mit hoher Beladung auf. Die Reaktionszeiten der beiden Gruppen mit geringer und mittlerer Hydrocortisonosis liegen dagegen unterhalb der Zeiten der Placebogruppe. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass in Abhängigkeit von der applizierten Hydrocortisonosis sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung möglich ist. Extrem niedrige sowie extrem hohe Cortisolspiegel führen zu einer Leistungsabnahme während geringe bis mittlere applizierte Hydrocortisonosen die Reaktionszeiten des Arbeitsgedächtnisses verkürzen und damit eine Leistungssteigerung bewirken. Dieses Ergebnis passt zu der von Lupien und McEwen (1997) beschriebenen umgekehrt u-förmigen Funktion, gebildet aus der Änderung des Cortisolspiegels und der Veränderung der kognitiven Funktion. Als mögliche Erklärung für diese Ergebnisse wird eine differenzierte Aktivierung der beiden verschiedenen Rezeptortypen angegeben. Bei der hohen Dosis sei ein größerer Anteil der Glukokortikoidrezeptoren (Typ-2-Rezeptoren) besetzt, was für die Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen verantwortlich gemacht wird. Im Gegensatz zu vorangegangenen Untersuchungen (Kirschbaum et al., 1996) kann bei dieser Untersuchung keine Veränderung im Bereich des deklarativen Gedächtnisses festgestellt werden. Die Autoren



erklären diese Tatsache mit einer höheren Sensitivität des Arbeitsgedächtnisses gegenüber akuten Cortisoleffekten.

Unterschiedliche Effekte von Cortisol auf das Arbeitsgedächtnis bei jungen und älteren Probanden beschreiben Wolf et al. (2001). Eine Gruppe junger Männer (Durchschnittsalter 24 Jahre) und eine Gruppe älterer Männer (Durchschnittsalter 69 Jahre) erhielten 0,5 mg/kg Hydrocortison intravenös und wurden auf Veränderungen verschiedener Gedächtnisbereiche gegenüber einer Placebogruppe getestet. Auffällig ist die verschlechterte Leistung im Arbeitsgedächtnistest (Ziffernfolge-Test) bei jungen Probanden nach Hydrocortison-Infusion. In der Gruppe der älteren Probanden ließ sich kein Cortisoleffekt auf das Arbeitsgedächtnis nachweisen. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass im normalen Alterungsprozess die Ansprechbarkeit der Frontallappen auf die akute Veränderung des Cortisolspiegels abnimmt. In beiden Altersgruppen vergleichbar konnte eine Verschlechterung des deklarativen Gedächtnisses unter Hydrocortisonbehandlung nachgewiesen werden. Die freie Erinnerung einer Wortliste wurde bei Hydrocortisongabe zwischen Lernbedingung und Abrufen des Gedächtnisinhaltes negativ beeinflusst. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch die Untersuchungen von De Quervain et al. (2000) und Kuhlmann et al. (2005).

Spezifische Veränderungen der neurophysiologischen Funktion bei über einen längeren Zeitraum erhöhtem Cortisolspiegel werden von Young et al. (1999) berichtet. Eine Gruppe männlicher Probanden (Altersdurchschnitt 33 Jahre) erhielt über 10 Tage zweimal täglich 20 mg Hydrocortison oral oder ein Placebo. Anschließend wurde die kognitive Leistung mittels einer Testbatterie (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) gemessen. Es zeigt sich eine Verschlechterung speziell des räumlichen Arbeitsgedächtnisses infolge der Cortisolbehandlung. Ähnliche Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses seien bei Patienten nach Frontallappenexzision aufgetreten. Damit lägen auch bei den Probanden nach Hydrocortisongabe Defizite im Bereich des präfrontalen Kortex nahe. Andere Testbereiche, zum Beispiel der Mustererkennungstest, zeigen positive Cortisoleinflüsse oder keinen Behandlungseffekt.

Eine Untersuchung von Zobel et al. (2004) beleuchtet den Zusammenhang von Cortisolspiegel und Gedächtnisleistung aus einer anderen Richtung. Hier wurden Patienten untersucht, die an Depression und einer damit verbundenen Überaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennieren-Achse leiden. Unter der Behandlung mit einem Antidepressivum (Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor) ist bei den Patienten, die daraufhin eine Normalisierung des Cortisolstoffwechsels zeigen, auch eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nachweisbar. Andere Gedächtnisbereiche wie das episodische Gedächtnis zeigen keine Veränderung.

Auch wenn in den vorgestellten Untersuchungen überwiegend negative Cortisoleffekte auf die Arbeitsgedächtnisleistung beschrieben werden, legen die Ergebnisse von Lupien et al. (1999) nahe, dass es sich dabei eher um eine Folge der verwendeten Hydrocortisondosis als um eine generelle Cortisolwirkung handelt. Je nach Dosis scheint sowohl eine positive als auch eine negative Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung möglich. Weitere Variablen wie das Alter der Personen und die Dauer der Cortisoleinwirkung scheinen darüber hinaus eine Rolle für das Ausmaß der Modulation der Arbeitsgedächtnisleistung zu spielen.

Elzinga und Roelofs (2005) untersuchten als eine weitere Variable den Einfluss der sympathischen Aktivierung, die in physiologischen Stresssituationen parallel zum Anstieg des Cortisolspiegels auftritt. Es fällt auf, dass die Probanden, die auf eine Stressbedingung (Trierer Social Stress Test) mit einem deutlichen Cortisolanstieg reagieren, eine verminderte Arbeitsgedächtnisleistung nur während der Stresssituation zeigen, wenn auch die sympathische Aktivität gesteigert ist. Nach einer Ruhephase und dem Abklingen der sympathischen Aktivierung ergibt sich trotz weiterhin erhöhter Cortisolspiegel kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Möglicherweise kann man zusammen mit den Ergebnissen der anderen Studien daraus folgern, dass hohe Cortisollevel erforderlich sind, um alleine aufgrund von Cortisol eine Modulation des Arbeitsgedächtnisses herbeizuführen. Gemeinsam mit der sympathischen Aktivierung innerhalb einer Stresssituation reichen dafür schon geringere Veränderungen innerhalb der physiologischen Bandbreite aus.

## **1.6. Funktionelle Bildgebung**

Die bisher vorliegenden Ergebnisse zu den Auswirkungen des Cortisolspiegels auf die Gedächtnisleistung stützen sich auf die Auswertung von Verhaltensdaten, die anhand verschiedener neuropsychologischer Tests erhoben wurden. Alle Ansätze, für diese Ergebnisse verantwortliche Hirnregionen zu bestimmen, beruhen bisher nur auf einer indirekten Zuordnung

der betroffenen Leistungen zu Gebieten im ZNS. Hierfür werden vorangegangene Untersuchungen, in denen zum Beispiel gewisse Arbeitsgedächtnisleistungen bestimmten Hirnregionen zugeschrieben wurden, verwendet.

Mittels funktioneller Bildgebung soll in der nachfolgend beschriebenen Untersuchung eine unmittelbare Beziehung zwischen den Verhaltensdaten und der zerebralen Aktivierung nach Einnahme von Hydrocortison bzw. Placebo hergestellt werden. In einer Untersuchung werden damit sowohl die Verhaltensdaten als auch die zerebralen Aktivierungen akquiriert. Zur Bildgebung wird die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt.

### **1.6.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Vereinfacht dargestellt besteht ein Magnetresonanztomograph aus einem starken Magneten, der ein dauerhaftes Magnetfeld aufbaut, verschiedenen Spulen, die gezielt dieses Magnetfeld beeinflussen können, einem Hochfrequenzsender und einem empfindlichen Hochfrequenzempfänger. Ein Computer übernimmt die Steuerung sowie die Verarbeitung der Daten.

Die Grundlage der Messmethode ist der Spin, ein Drehimpuls, den alle Elementarteilchen aufweisen. Relevant sind vor allem die Spins der Wasserstoffprotonen, da das Wasserstoffatom das natürlich am häufigsten vorkommende Atom ist. Die Rotationsachsen dieser Spins werden durch das parallel zur Körperlängsachse der zu untersuchenden Person angelegte Dauer magnetfeld ausgerichtet. Dabei führen sie eine sogenannte Präzessionsbewegung aus. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung ist charakteristisch und proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Es bildet sich ein stabiler Zustand.

Über den Hochfrequenzsender werden Impulse wieder mit der charakteristischen Präzessionsfrequenz eingestrahlt, die zu einer Auslenkung der Magnetisierungsvektoren um einen bestimmten Kippwinkel  $\alpha$  führen. Nach dieser Anregung richten sich die Magnetisierungsvektoren wieder entlang des Magnetfeldes aus, was durch eine erneute Präzessionsbewegung geschieht. Diese induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, welche als MR-Signal umgerechnet wird (Weishaupt et al., 2003).

Zwei verschiedene Mechanismen führen zu diesem Zurückkehren der Spins in den Ausgangszustand und damit zur Abnahme des MR-Signals. Als longitudinale Relaxation bezeichnet man die Rückführung in den Ausgangszustand durch Abgabe von Energie an die Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation). Die Zeitkonstante, mit der dieser Vorgang erfolgt, nennt man T1. Unter transversaler Relaxation versteht man die Abnahme des MR-Signals durch Dephasierung der

Spins. Dies geschieht durch Energieaustausch zwischen den einzelnen Spins (Spin-Spin-Relaxation). Die transversale Relaxation erfolgt mit der Zeitkonstante  $T_2$ .

Aus verschiedenen Gründen kommt es zu Magnetfeldinhomogenitäten und damit zu einer zusätzlichen Dephasierung. Dadurch entsteht eine raschere effektive Spin-Spin-Relaxation, die als  $T_2^*$  bezeichnet wird. Verantwortlich dafür sind einerseits technisch bedingte Grenzen der Homogenität des aufgebauten Magnetfeldes. Andererseits kommt es an sogenannten Suszeptibilitätsgrenzen zwischen unterschiedlichen Strukturen bzw. Proben (zum Beispiel Luft/Wasser) zur Bildung intrinsischer Gradienten, die wiederum zu einer zusätzlichen Dephasierung führen (Kleinschmidt, 2000).

Damit aus den beschriebenen Signalen ein Bild entstehen kann, werden die Gradientenspulen benötigt. Bei Zuschaltung der Gradientenspulen bauen diese eigene Magnetfelder auf, die sich mit dem Hauptmagnetfeld überlagern. Werden diese Gradienten in allen drei Raumrichtungen angelegt, wird dadurch sowohl die gezielte Anregung einer bestimmten Schicht als auch die Ortskodierung der empfangenen Signale möglich (Weishaupt et al., 2003).

### **1.6.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Das Verfahren der funktionellen Magnetresonanztomographie ist ein indirektes Verfahren, da nicht direkt die neuronale Aktivität, sondern daran gekoppelte vaskuläre Effekte gemessen werden. Bei der Aktivierung einer bestimmten Gehirnregion kommt es zu einer lokalen Steigerung der Stoffwechselaktivität und damit zur Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP). Freies ADP bewirkt eine Dilatation der den Nerv umgebenden kapillären Gefäße, der regionale zerebrale Blutfluss nimmt zu (Schad, 2002).

Das Blut wird nun abhängig von seinem Sauerstoffgehalt als eine Art endogenes Kontrastmittel verwendet. Dieses Verfahren bezeichnet man als BOLD-Kontrast (Blood oxygenation level dependent). Es ist möglich, weil sich die magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Hämoglobin unterscheiden. Desoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch und verstärkt vorhandene Magnetfeldunterschiede. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin dagegen ist diamagnetisch.

Durch die beschriebene neurovaskuläre Kopplung ändern sich in den Kapillargefäßen und den drainierenden Venen die Konzentrationen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, wobei die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins zunimmt. Die Ursache dafür ist eine Überkompensation. Das Sauerstoffangebot wird reaktiv stärker erhöht, als es der Bedarf

erfordern würde. Diese hämodynamische Reaktion verursacht eine Veränderung der Suszeptibilitätsverhältnisse zwischen venösem Gefäßsystem und umgebendem Gewebe und damit eine Veränderung der T2\*-Relaxation. Infolge der Abnahme der Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins wird ein stärkeres MR-Signal gemessen (Wüstenberg et al., 2003).

### **1.6.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie und Arbeitsgedächtnis**

Das funktionelle MRT ist ein etabliertes Verfahren bei der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen. Prinzipiell werden dabei fMRT-Daten akquiriert, während der Proband mit der Bearbeitung einer arbeitsgedächtnisspezifischen Aufgabe (z.B. n-back-Paradigma, Sternberg Item Recognition Paradigma) beschäftigt ist. Diese Daten werden den bei einer Ruhebedingung erhobenen gegenübergestellt und arbeitsgedächtnisspezifisch aktivierte Areale auf diese Weise herausgerechnet. Regelmäßig sind bei Untersuchungen dieser Art Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerkes nachweisbar (Giesel et al., 2005; Jansma et al., 2000; Manoach et al., 1997; Ragland et al., 2002). Darüber hinaus konnten innerhalb der beschriebenen Regionen Aktivierungszunahmen im fMRT bei gesteigertem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe nachgewiesen werden (Manoach et al., 1997; Smith et al., 1998; Veltman et al., 2003).

### **1.7. Zielsetzung der Arbeit**

Während der Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe durch Probanden soll die Aktivierung der arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnareale erfasst werden. Intraindividuell geschieht das einmal nach Gabe einer oralen Hydrocortison dosis und einmal unter Placebo. Die Ergebnisse werden mit den gleichzeitig erhobenen Verhaltensdaten aus der Arbeitsgedächtnisaufgabe in Beziehung gesetzt.

Folgende Fragen werden geprüft:

1. Ist ein Effekt der Cortisolgabe auf die Verhaltensleistung während der Arbeitsgedächtnisaufgabe erkennbar?
2. Gibt es einen Effekt von Cortisol auf die Aktivierungen im funktionellen MRT während der Arbeitsgedächtnisaufgabe? Wenn ja, ist dieser auf bestimmte Hirnregionen beschränkt?

## **2. METHODEN**

### **2.1. Probanden**

An den Untersuchungen nahmen 10 gesunde Probanden im Alter zwischen 20 und 30 Jahren (Durchschnittsalter 25,1 Jahre) teil. Es wurden ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch geschlechtsspezifische Unterschiede im Steroidhormonhaushalt (Sauro et al., 2003) auszuschließen. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass das Geschlecht auch für Unterschiede bei den Aktivierungen im funktionellen MRT verantwortlich sein kann (Bell et al., 2006). Als Ausschlusskriterien galten jede akute oder chronische Erkrankung, insbesondere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, sowie aktuelle oder regelmäßige Medikamenteneinnahme. Aufgrund der MRT-Untersuchung durften keine Metallteile am oder im Körper (Prothesen, Schrittmacher etc.) vorhanden sein.

Die Probanden meldeten sich freiwillig zur Teilnahme nach Vorstellung der Studie im Studentenkurs und im Bekanntenkreis. Vor Beginn der Untersuchung wurden sie über die Studie und die MRT-Untersuchung aufgeklärt und bestätigten ihr Einverständnis zur Teilnahme mit ihrer Unterschrift. Der Zeitaufwand für die Probanden betrug an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils ungefähr eineinhalb Stunden. Für die Teilnahme an der Untersuchung erhielten sie eine Aufwandsentschädigung von 50,-- €.

### **2.2. Studienmedikation**

Die in der Literatur verwendeten Cortisoldosierungen bei Untersuchungen zu Cortisoleinflüssen auf die Gedächtnisleistung variieren sehr stark. Kirschbaum et al. (1996) verwenden eine orale Dosis von 10 mg Hydrocortison und können danach Verschlechterungen des deklarativen Gedächtnisses und des räumlichen Denkens nachweisen. De Quervain et al. (2000) und Domes et al. (2005) beschreiben nach 25 mg Hydrocortison p.o. eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses, speziell der Abrufphase. Eine Dosis von 100 mg Hydrocortison oral wurde von Hsu et al. (2003) eingesetzt. Die damit hervorgerufenen Speichelkonzentrationen von etwa 600 nmol/l lägen deutlich oberhalb des Maximalwertes im Tagesprofil (rund 10 – 20 nmol/l), jedoch noch unterhalb des endogenen Spiegels von 1500 nmol/l, der nach extremen Stresssituationen (Abdominal-Operation) beobachtet worden sei.

Bei intravenöser Hydrocortisonapplikation wurden von Wolf et al. (2001) 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht verwendet, einhergehend mit einer Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung bei jungen Probanden. Lupien et al. (1999) untersuchten dosisabhängige Effekte bei Injektion von 40, 300 oder 600 µg/kg/h und fanden bei der höchsten Dosis signifikant verlängerte Reaktionszeiten in der Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Für unsere Untersuchung wählen wir eine orale Hydrocortisondosis von 30 mg. Diese Dosis liegt – bezogen auf einen 70 kg schweren Probanden – etwas unterhalb der von Wolf et al. (2001) verwendeten Dosierung. Verglichen mit Lupien et. al. (1999) ist sie zwischen der 300 µg/kg/h und 600 µg/kg/h Dosierung anzusiedeln, wenn man die infundierte Cortisolmenge nach einer Stunde zugrunde legt.

Die Kapseln mit der Studienmedikation von 30 mg Hydrocortison (Verum) wurden ebenso wie die äußerlich identischen Placebokapseln (370 mg Laktose) von der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn speziell für diese Untersuchung angefertigt.

### **2.3. Intraindividuelles Studiendesign**

Für die Untersuchung wurde ein zweitägiges, doppelblindes, intraindividuelles Studiendesign gewählt. Jeder Proband erhält an einem Tag 30 mg Hydrocortison, am anderen Tag Placebo. Die Verteilung der Medikationen auf die beiden Untersuchungstage wurde randomisiert. Vor der Einnahme der Medikation, eine Stunde später vor Beginn der fMRT-Untersuchung sowie unmittelbar nach deren Ende wird von den Probanden je eine Speichelprobe zur Cortisolspiegelbestimmung abgegeben.

### **2.4. Speichelcortisolbestimmung**

Die Gewinnung der Speichelproben erfolgt unter Anleitung mittels Salivette (Fa. Sarstedt, Nümbrecht). Die Cortisolbestimmung wurde im klinischen Labor der Universitätsklinik Bonn mit einem ELISA durchgeführt. Hierzu wurde ein Testkit der Firma Asbach Medical Products, Obrigheim (AMP 80 - E71300) verwendet. Die Cortisolwerte im Speichel spiegeln verlässlich die nicht proteingebundene Fraktion des Hormons im Serum wieder, da Cortisol nicht über einen aktiven Transportmechanismus, sondern per Diffusion in den Speichel gelangt. Damit sind die Speichelcortisolwerte auch von unterschiedlichen Speichelflussraten unabhängig (Kirschbaum

und Hellhammer, 1994). Verglichen mit der Cortisolbestimmung im Serum stellt diese Methode eine technisch weniger aufwendige sowie für die Probanden weniger stressbelastete Alternative dar.

## **2.5. Arbeitsgedächtnis-Paradigma**

Zur Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses wird ein 2-back-Paradigma abwechselnd mit einem 0-back Paradigma als Referenzbedingung im Blockdesign eingesetzt. Das Paradigma wurde mit der Software Experimental Runtime System (ERTS) Version 3.30 (BeriSoft Cooperation, Frankfurt/M) programmiert und auf einem Notebook abgespielt. Die Aufgaben werden von außerhalb auf eine Leinwand im Untersuchungsraum projiziert. Über einen an der Kopfspule montierten Spiegel können die Probanden aus dem MRT-Scanner heraus die Leinwand betrachten, ohne den Kopf zu bewegen. Die Reaktionen werden von einem Handtaster in der rechten Hand registriert und vom Computer protokolliert.

Beim 2-back Paradigma („zwei-zurück“) handelt es sich um eine Abfolge von Buchstaben, die einzeln nacheinander für jeweils 500 ms eingeblendet werden. Zwischen zwei aufeinander folgenden Buchstaben liegt jeweils eine Pause von 900 ms. Während dieser bleibt die Anzeige leer. Ist ein gezeigter Buchstabe identisch mit dem vorletzten, sind die Probanden aufgefordert, eine Taste zu drücken. Das Paradigma verlangt vom Arbeitsgedächtnis sowohl eine Speicherung der Buchstaben für einen kurzen Zeitraum als auch eine Verarbeitung in Form eines Vergleichs des aktuellen mit den vorangegangenen Buchstaben. Es hat sich bereits mehrfach bei funktionellen MRT-Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bewährt (Braver et al., 1997; Veltman et al., 2003). Aktivierungen arbeitsgedächtnisrelevanter Hirnareale wie des frontalen und des parietalen Kortex sind bei der Bearbeitung des Paradigmas regelmäßig nachweisbar.

Als Referenzbedingung (0-back) wird ebenfalls eine Reihe einzeln aufeinanderfolgender Buchstaben verwendet. Die Probanden sind aufgefordert, diese zu lesen und bei jedem „X“ mit einem Tastendruck zu reagieren. Diese Aufgabe fordert vom Probanden jeden eingeblendeten Buchstaben mit einem einzigen, im Gedächtnis gehaltenen Buchstaben zu vergleichen. Dabei wird zwar ein Buchstabe im Arbeitsgedächtnis aktiv gehalten, die regelmäßige Aktualisierung dieser Information, wie beim 2-back Paradigma ist jedoch nicht erforderlich (Hartley und Speer, 2000). Auch hier sind die Buchstaben jeweils für 500 ms zu sehen, worauf eine Pause von 900 ms folgt. Beide Aufgaben stellen die parametrische Variation eines Aufgabentypus, der n-back Aufgabe, dar. Sie unterscheiden sich lediglich in den Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, was andere



Einflüsse zum Beispiel auf der Ebene der Wahrnehmung oder bezüglich der Art der präsentierten Objekte und dadurch bedingte Aktivierungsunterschiede minimieren soll.

Das 2-back und das 0-back Paradigma wiederholen sich blockweise abwechselnd. Jedes Paradigma enthält 19 einzelne Buchstaben. Die Abfolge der Blöcke beginnt und endet jeweils mit der 0-back-Bedingung, so dass insgesamt 10 Blöcke 0-back- und 9 Blöcke 2-back-Paradigma vorkommen. Die Dauer eines Blockes beträgt 31 Sekunden, die Gesamtdauer der Aufgabe 9 Minuten und 50 Sekunden.

Es wurden drei verschiedene Versionen dieser Aufgabe erstellt. Eine davon wurde als Trainingsversion für die Probanden vor der eigentlichen Untersuchung an einem Computer außerhalb des MRT Scanners benutzt. Die beiden anderen wurden – randomisiert und balanciert auf die beiden Untersuchungstage und Untersuchungsbedingungen verteilt – eingesetzt.

## **2.6. Analyse der Verhaltensdaten**

Zur Auswertung der Verhaltensdaten wird die Software SPSS (Version 12) eingesetzt. Für die beschriebenen Tests werden die Reaktionszeiten, gemittelt über alle Einzelreize der jeweiligen Bedingung, verwendet. Die Reaktionszeiten bei inkorrekten Antworten wurden ausgeschlossen. In einem t-Test für verbundene Stichproben werden die Reaktionszeiten unter Verum mit denen unter Placebo verglichen, sowohl für die Aktivierungsbedingung (2-back) als auch für die Referenzbedingung (0-back). Ebenfalls in einem t-Test für verbundene Stichproben werden die Reaktionszeiten bei der 2-back Aufgabe mit denen der 0-back Aufgabe verglichen, für Verum ebenso wie für Placebo.

## **2.7. Funktionelle Bildgebung**

### **2.7.1. Akquisition der fMRT-Daten**

Die Untersuchungen werden in der Radiologischen Klinik der Universität Bonn mit einem 3T MR-Tomographen (Gyrosan Achieva, Philips) durchgeführt. Nach Betreten des Untersuchungsraumes erhalten die Probanden zunächst einen Schallschutz. Sie legen sich auf die Untersuchungsfläche, wobei der Kopf zur Vermeidung von Bewegungen während der Untersuchung in einer gepolsterten Kopfspule fixiert wird. In die rechte Hand erhalten sie einen Taster, über den ihre Reaktionen erhoben werden. In die linke Hand wird ihnen ein Alarmball

gegeben, der bei Komplikationen betätigt werden kann. Auf der Liege werden sie in den Scanner eingefahren.

Zur Akquisition der Daten wird eine Single-Shot Gradientenechoplanarsequenz (EPI) verwendet. Die Echozeit (TE) beträgt 35 ms, die Repetitionszeit (TR) 2400 ms und der Flipwinkel  $90^\circ$ . Es werden 35 Schichten mit einer Schichtdicke von 3,59 mm akquiriert. Die Größe des FOV (field of view) beträgt 230 x 230 mm. Bei einer Matrix von 64 x 64 isotropen Voxeln ohne Gap ergibt sich eine inplane-Auflösung von 3,59 x 3,59 mm. Es werden 260 dynamische Scans durchgeführt.

### **2.7.2. Analyse der fMRT-Daten**

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgt mit der Software Statistical Parametric Mapping (SPM), Version 2002 (SPM2) des Wellcome Department of Cognitive Neurology (London). Die funktionellen Datensätze werden zunächst in das Analyse-Format konvertiert. Es erfolgt eine Ausrichtung in der AC-PC Linie. Die Datensätze der einzelnen Probanden werden mit der Realignment-Funktion auf das erste Bild der Zeitreihe ausgerichtet. Es folgt die Normalisierung aller Bilder auf das Referenzgehirn von SPM2 (Voxelgröße: 3x3x3mm). Im letzten Schritt der Vorverarbeitung werden alle Bilder mit einem Filter der dreifachen Voxelgröße (9x9x9mm) geglättet.

Die statistische Analyse erfolgt zunächst auf Einzelprobandenebene. Mit Hilfe einer Boxcar-Funktion wird der Kontrast Aktivierung (2-back) gegen Kontrollbedingung (0-back) gerechnet. Zur Sicherung der Qualität des Arbeitsgedächtnisparadigmas wird zunächst eine Gruppenstatistik mittels „one-sample t-Test“ über alle Probanden unter der Placebobedingung gerechnet. Mittels t-Test für verbundene Stichproben wird dann der Vergleich zwischen Verum und Placebo berechnet. Auf die gesonderte Berechnung des Vergleichs von Tag 1 und Tag 2 wird verzichtet, da zum Ausschluss von Lerneffekten sowohl Medikationen als auch Paradigmaversionen randomisiert auf beide Untersuchungstage verteilt wurden.

Der statische Schwellenwert für den Haupteffekt des Arbeitsgedächtnisses wird auf  $p=0.05$  korrigiert gesetzt. Bei den differenziellen Effekten zwischen Verum und Placebo wird die Schwelle auf  $p=0.01$  unkorrigiert auf Voxel Ebene gesetzt. Um die Gefahr falsch positiver Ergebnisse zu minimieren, werden nur die Regionen als relevant betrachtet, bei denen auch die Ausdehnung der aktivierten Cluster mit  $p<0.05$  korrigiert signifikant war. Die Ergebnisse in den

Basalganglien (siehe unten) werden bei einem Clusterniveau von  $p=0.06$  ebenfalls als signifikant bewertet.

## **2.8. Ablauf der Untersuchung**

Die Probanden finden sich an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils zum gleichen Termin in der Zeit zwischen 7.00 Uhr und 13.30 Uhr in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums in Bonn ein. Nach einer ausführlichen Aufklärung über die Studie und die funktionelle MRT-Untersuchung und nach Einwilligung der Probanden in die Teilnahme wird eine erste Speichelprobe zur Cortisolbestimmung abgegeben. Anschließend erhalten die Probanden die Studienmedikation. Am ersten Untersuchungstag folgt die Erklärung des Arbeitsgedächtnisparadigmas und die Teilnehmer bearbeiten einen vollständigen Durchlauf der Trainingsversion an einem Notebook, um sich mit der Aufgabe vertraut zu machen. Dabei sitzen sie an einem Tisch in ruhiger Umgebung. Die folgende Zeit bis zum Beginn der Untersuchung verbringen sie in einem Wartebereich. Eine Stunde nach Einnahme der Studienmedikation beginnt die funktionelle MRT-Untersuchung. Vor dem Betreten des Untersuchungsraums geben die Probanden eine zweite Speichelprobe ab. Einschließlich Hineinfahren in den Scanner, anatomischer Aufnahmen, dem Arbeitsgedächtnis-Paradigma und Herausfahren werden etwa 20 bis 25 Minuten im Untersuchungsraum benötigt. Unmittelbar im Anschluss an die fMRT-Untersuchung geben die Probanden eine dritte Speichelprobe zur Cortisolspiegelbestimmung ab. Die Teilnehmer werden noch einmal nach ihrem Befinden und eventuellen Besonderheiten befragt und dann entlassen. Der zweite Tag verläuft weitgehend identisch. Die Probanden erhalten hier die jeweils andere Medikation. Die Aufklärung und das Trainieren der Aufgabe entfallen.

Das Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt und die Untersuchungen auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Cortisolwerte im Speichel

In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Cortisolbestimmung im Speichel vor und nach Einnahme der jeweiligen Studienmedikation dargestellt. Nach der Einnahme von 30 mg Hydrocortison zeigt sich wie erwartet bei der überwiegenden Anzahl der Probanden eine deutliche Erhöhung der gemessenen Speichelcortisolwerte (Abbildung 1). Bei zwei Probanden bleibt dieser Anstieg aus. Da die Ausgabe der Medikation mit größter Sorgfalt erfolgte und die Einnahme der Kapseln sowie die Abgabe der Speichelproben unter Beobachtung stattfanden, ist die Ursache dieser Unregelmäßigkeit schwer erklärbar.

Nach Einnahme von Placebo zeigen sich nur geringfügige Veränderungen der Cortisolkonzentration im Speichel (Abbildung 2). Der unerwartete deutliche Anstieg der Speichelcortisolkonzentration eines Probanden, der allerdings bei der Kontrollprobe nach Abschluss der Untersuchung im MRT etwa 30 Minuten später nicht mehr nachweisbar war, scheint am ehesten auf einen Messfehler zurückzuführen zu sein.

Sicherheitshalber wurde eine zusätzliche Auswertung der funktionellen MRT-Daten nach Ausschluss dieser drei Probanden durchgeführt (s.u.).

Proband	Cortisolbestimmung im Speichel (ng/ml)			
	1 vor Einnahme	2 1h nach Verum	3 nach fMRT Scan	Mittelwert aus 2 und 3
1	14,5	80,2	43,3	61,8
2	11,1	8,9	10,0	9,5
3	3,8	37,7	48,7	43,2
4	14,7	31,2	20,6	25,9
5	9,0	14,4	16,6	15,5
6	4,3	60,6	34,6	47,6
7	9,8	64,2	31,5	47,9
8	45,6	13,3	9,5	11,3
9	3,4	17,3	23,7	20,5
10	11,1	40,0	27,2	33,6
<b>Mittelwert:</b>	<b>12,7</b>	<b>36,8</b>	<b>26,6</b>	<b>31,7</b>

Tabelle 1: Cortisolbestimmung im Speichel – Verumgruppe

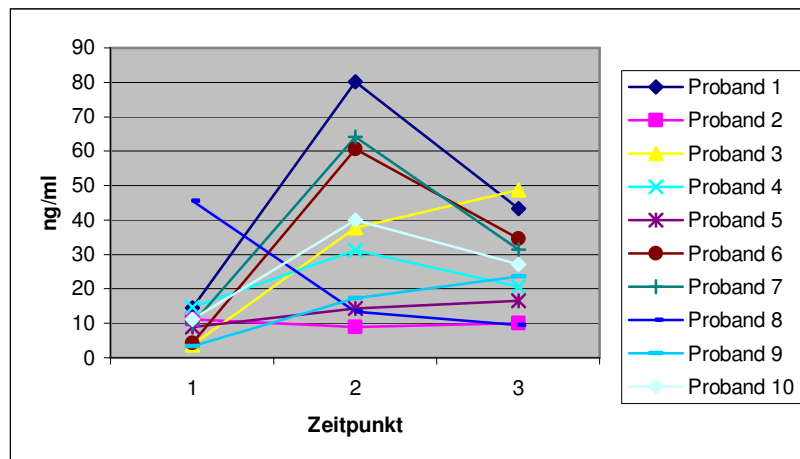


Abbildung 1:

Speichelcortisolkonzentrationen (ng/ml) der Probanden der Verumgruppe, (1) Ausgangswert vor Medikation, (2) 1 h nach Einnahme von 30 mg Hydrocortison, (3) nach fMRT-Untersuchung

Proband	Cortisolbestimmung im Speichel (ng/ml)			
	1 vor Einnahme	2 1h nach Placebo	3 nach fMRT Scan	Mittelwert aus 2 und 3
1	14,9	19,2	16,4	17,8
2	30,5	9,3	10,1	9,7
3	4,1	2,7	2,4	2,6
4	13,6	6,7	6,0	6,4
5	25,0	73,4	6,2	39,8
6	2,9	3,1	3,0	3,1
7	7,7	3,7	3,9	3,8
8	15,7	9,3	17,4	13,4
9	3,7	10,4	9,2	9,8
10	14,7	3,8	6,1	5,0
<b>Mittelwert:</b>	<b>13,3</b>	<b>14,2</b>	<b>8,1</b>	<b>11,1</b>

Tabelle 2: Cortisolbestimmung im Speichel – Placebogruppe

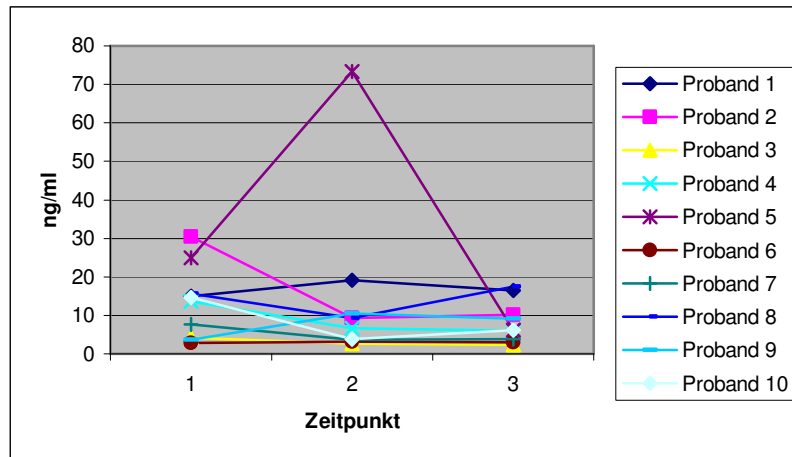


Abbildung 2:

Speichelcortisolkonzentrationen (ng/ml) der Probanden der Placebogruppe, (1) Ausgangswert vor Medikation, (2) 1 h nach Einnahme des Placebo, (3) nach fMRT-Untersuchung

### 3.2. Verhaltensdaten

Die Ergebnisse der einzelnen Probanden bei der Bearbeitung des Paradigmas sind in Tabelle 3 bis Tabelle 6 dargestellt und in vier Kategorien unterteilt. „Hits“ bedeutet, der Proband hat dort, wo eine Reaktion in Form eines Tastendrucks gefordert war, korrekt mit einem solchen reagiert. Als „Misses“ wurden die Ereignisse gezählt, bei denen der Proband nicht gedrückt hat, obwohl dies richtig gewesen wäre. Eine Betätigung der Antworttaste ohne entsprechenden Anlass wurde als „false alarm“ gewertet. War kein Tastendruck gefordert und der Proband betätigte die Taste auch nicht, wurde das Ereignis als „correct rejection“ bezeichnet.

### 3.2.1. Korrekte Antworten und Fehler

Proband	<i>2-back Bedingung nach 30mg Hydrocortison</i>							
	hits		misses		false alarms		correct rejections	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	62	98,4	1	1,6	0	0,0	108	100,0
2	61	96,8	2	3,2	0	0,0	108	100,0
3	56	88,9	7	11,1	2	1,9	106	98,1
4	61	96,8	2	3,2	2	1,9	106	98,1
5	62	98,4	1	1,6	1	0,9	107	99,1
6	63	100,0	0	0,0	0	0,0	108	100,0
7	62	98,4	1	1,6	1	0,9	107	99,1
8	63	100,0	0	0,0	0	0,0	108	100,0
9	62	98,4	1	1,6	0	0,0	108	100,0
10	63	100,0	0	0,0	0	0,0	108	100,0
Mittelwerte:		97,6		2,4		0,6		99,4

Tabelle 3: Ergebnisse der 2-back Bedingung nach 30 mg Hydrocortison

Proband	<i>2-back Bedingung unter Placebo</i>							
	hits		misses		false alarms		correct rejections	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	61	96,8	2	3,2	1	0,9	107	99,1
2	61	96,8	2	3,2	0	0,0	108	100,0
3	61	96,8	2	3,2	0	0,0	108	100,0
4	62	98,4	1	1,6	1	0,9	107	99,1
5	61	96,8	2	3,2	1	0,9	107	99,1
6	61	96,8	2	3,2	1	0,9	107	99,1
7	61	96,8	2	3,2	0	0,0	108	100,0
8	63	100,0	0	0,0	0	0,0	108	100,0
9	62	98,4	1	1,6	1	0,9	107	99,1
10	63	100,0	0	0,0	0	0,0	108	100,0
Mittelwerte:		97,8		2,2		0,5		99,5

Tabelle 4: Ergebnisse der 2-back Bedingung unter Placebo

Proband	<i>0-back Bedingung nach 30mg Hydrocortison</i>							
	hits		misses		false alarms		correct rejections	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
2	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
3	70	100,0	0	0,0	2	1,7	118	98,3
4	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
5	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
6	70	100,0	0	0,0	2	1,7	118	98,3
7	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
8	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
9	64	91,4	6	8,6	0	0,0	120	100,0
10	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
Mittelwerte:		99,1		0,9		0,5		99,5

Tabelle 5: Ergebnisse der 0-back Bedingung nach 30mg Hydrocortison

Proband	<i>0-back Bedingung unter Placebo</i>							
	hits		misses		false alarms		correct rejections	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
1	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
2	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
3	70	100,0	0	0,0	2	1,7	118	98,3
4	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
5	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
6	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
7	70	100,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
8	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
9	69	98,6	1	1,4	1	0,8	119	99,2
10	70	100,0	0	0,0	1	0,8	119	99,2
Mittelwerte:		99,9		0,1		0,7		99,3

Tabelle 6: Ergebnisse der 0-back Bedingung unter Placebo

Wie den Tabellen zu entnehmen ist, lässt sich anhand der Fehlerzahlen in der 2-back sowie in der 0-back Bedingung kein Unterschied aufgrund der Medikation feststellen. Beide Aufgabentypen wurden nach Hydrocortisongabe wie auch nach Placebo auf nahezu gleich hohem Niveau korrekt gelöst. Auf eine statistische Analyse wurde wegen der Eindeutigkeit der Ergebnisse verzichtet.



### 3.2.2. Reaktionszeitenvergleich: Verum vs. Placebo

Die Reaktionszeiten unter den verschiedenen Bedingungen wurden miteinander verglichen (Tabelle 7).

Proband	<i>mittlere Reaktionszeit (ms)</i> <b>2- back</b>		<i>mittlere Reaktionszeit (ms)</i> <b>0-back</b>	
	30 mg Hydrocortison	Placebo	30 mg Hydrocortison	Placebo
1	592,1	582,3	575,3	551,8
2	498,4	495,3	512,2	501,2
3	672,7	656,7	562,0	581,8
4	803,8	805,0	706,2	744,0
5	617,9	625,3	593,6	572,7
6	549,2	568,0	545,9	520,1
7	531,5	614,7	565,9	610,5
8	741,2	720,0	667,7	679,7
9	610,4	607,9	574,9	585,6
10	560,0	675,3	594,7	677,8
<b>Mittelwerte:</b>	<b>617,7</b>	<b>635,1</b>	<b>589,8</b>	<b>602,5</b>
Standardabweichung:	96,2	85,8	57,1	76,7

Tabelle 7: Reaktionszeiten

Anhand eines t-Testes für verbundene Stichproben unterscheiden sich die mittleren Reaktionszeiten für die 2-back Aufgabe unter Verum und unter Placebo nicht signifikant ( $T = -1.211$ ;  $p = 0.257$ ). Das Gleiche gilt für die Reaktionszeiten der Referenzbedingung ( $T = -1.140$ ;  $p = 0.284$ ).

### 3.2.3. Reaktionszeitenvergleich: 2-back vs. 0-back Paradigma

Die mittleren Reaktionszeiten beim 2-back Paradigma wurden mit denen beim 0-back Paradigma verglichen, getrennt für Verum- bzw. Placebobedingung. Für die Placebobedingung ergibt sich hier ein signifikantes Ergebnis. Beim 2-back Paradigma sind die Reaktionszeiten länger als beim 0-back Paradigma ( $T = 3.710$ ;  $p = 0.005$ ). In der Verumgruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionszeiten beim 2-back und beim 0-back Paradigma ( $T = 1.703$ ;  $p = 0.123$ ).

Auch nach Ausschluss der Probanden mit den Nummern 2, 5 und 8 aufgrund der unklaren Ergebnisse bei der Speichelcortisolbestimmung bleibt dieses Ergebnis bestehen: In der Placebogruppe sind die Reaktionszeiten beim 2-back Paradigma signifikant länger als beim 0-back Paradigma ( $T = 3.131$ ;  $p = 0.02$ ). In der Verumgruppe gibt es keinen signifikanten Unterschied ( $T = 1.266$ ;  $p = 0.253$ ).

Dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf die Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung nach Hydrocortisoneinnahme, da hier trotz des höheren Schwierigkeitsgrades der 2-back-Aufgabe im Vergleich zur 0-back-Aufgabe keine signifikante Änderung der Reaktionszeiten mehr nachweisbar ist.

### 3.3. fMRT-Daten

Während der Bearbeitung des 2-back Paradigma wurde im Vergleich zur 0-back Bedingung eine deutliche Aktivierung eines fronto-parietalen Netzwerkes erkennbar (Abbildung 3 bis Abbildung 6). Die Aktivierungen belegen, dass das Arbeitsgedächtnis durch das verwendete Paradigma beansprucht wird.

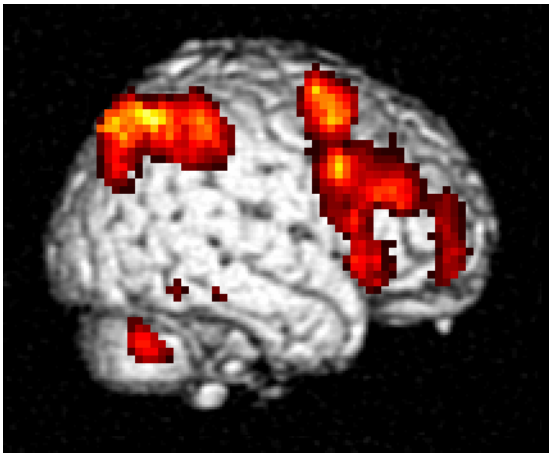


Abbildung 3:

Aktivierungen des rechten Parietallappens sowie des rechten Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior, 2-back vs. 0-back, Placebobedingung, Ansicht von rechts ( $p < 0.05$  korrigiert)

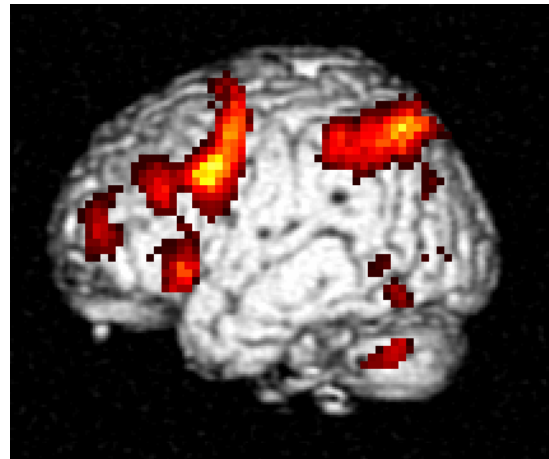


Abbildung 4:

Aktivierungen des linken Parietallappens sowie des linken Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis inferior, 2-back vs. 0-back, Placebobedingung, Ansicht von links ( $p < 0.05$  korrigiert)

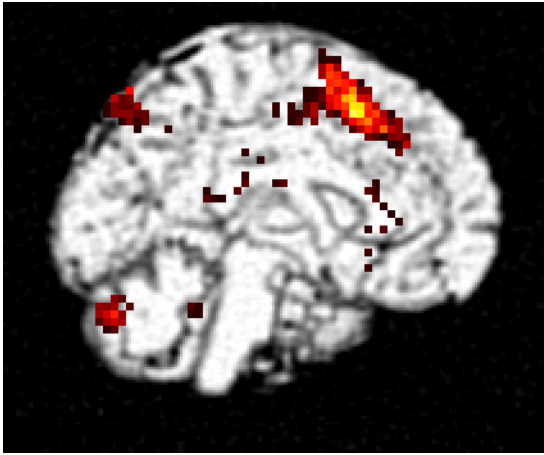


Abbildung 5:

Aktivierungen im Bereich des linken Gyrus frontalis superior und des linken Precuneus, 2-back vs. 0-back, Placebobedingung, Ansicht medial von rechts ( $p < 0.05$  korrigiert)

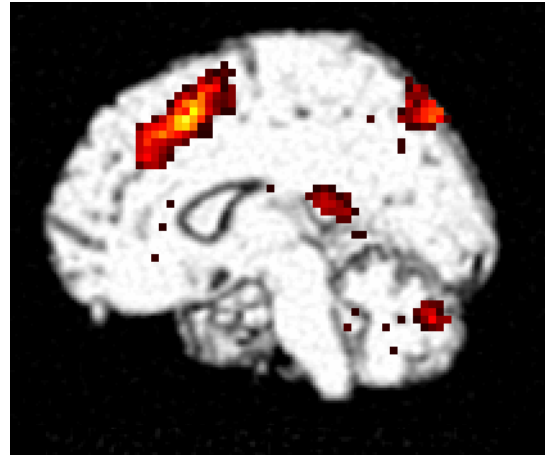


Abbildung 6:

Aktivierungen im Bereich des rechten Gyrus frontalis superior und des rechten Precuneus, 2-back vs. 0-back, Placebobedingung, Ansicht medial von links ( $p < 0.05$  korrigiert)

### 3.3.1. Kontrast Verum gegen Placebo

Im Vergleich der Aktivierungen bei Bearbeitung des 2-back Paradigmas gegenüber der Referenzbedingung finden sich im Kontrast Verum gegen Placebo keine signifikanten Aktivierungsunterschiede, das heißt keine vermehrte Aktivierung unter Verum.

### 3.3.2. Kontrast Placebo gegen Verum

Hier zeigen drei Areale eine verstärkte Aktivierung unter Placebo (Abbildung 7, Tabelle 8). Es handelt sich hierbei um den Gyrus frontalis medius links (Abbildung 8), den Precuneus (Abbildung 9) sowie das Putamen rechts (Abbildung 10).

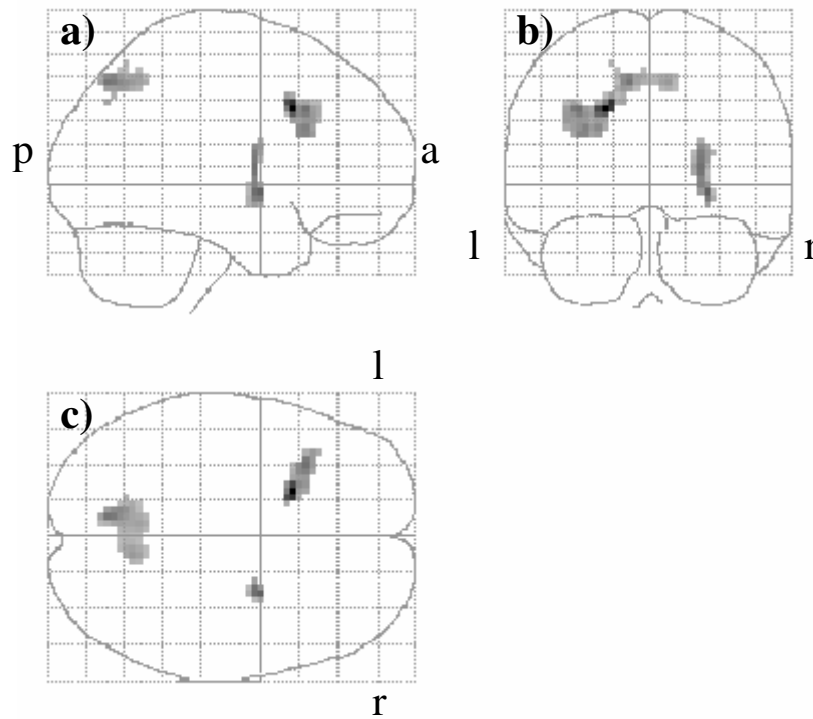


Abbildung 7: Summationsbild aller Probanden (Glas-Gehirn). Ansichten von lateral (a), hinten (b) und oben (c). Dargestellte Regionen (Gyrus frontalis medius links, Precuneus, Putamen rechts) weisen unter Placebo erhöhte Aktivierungen auf. Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) gegen Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo gegen Verum ( $p < 0.01$  unkorrigiert) [a: anterior, l: links, p: posterior, r: rechts]

Region	Anzahl d. Voxel im Cluster	p-Wert des Clusters	Z-Wert d. max. differenziell aktivierten Voxels	p-Wert d. max. differenziell aktivierten Voxels	Koordinate d. max. differenziell aktivierten Voxels
Gyrus frontalis medius links	107	0.005	4.34	<0.001	-21 15 36
Putamen rechts	42	0.060	3.53	<0.001	27 0 -3
Precuneus	110	0.005	3.32	<0.001	-9 -72 48

Tabelle 8: Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) gegen Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo – Verum

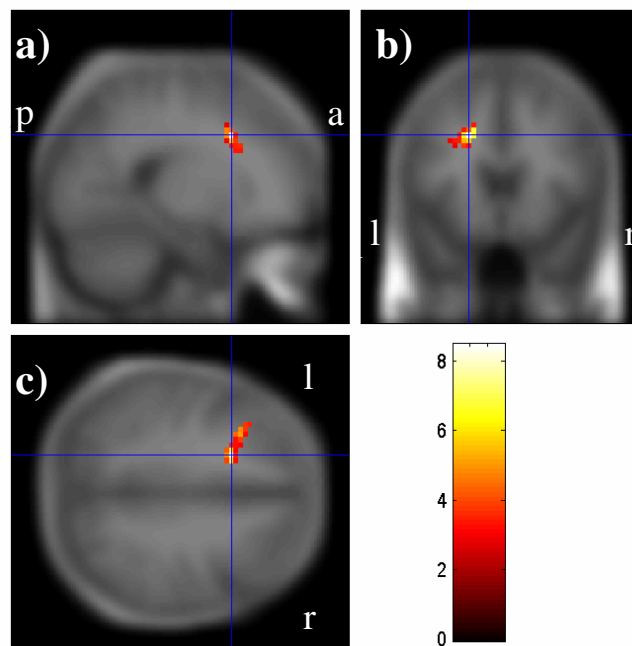


Abbildung 8: Verstärkte Aktivierung des Gyrus frontalis medius links unter Placebo in der Summationsdarstellung über alle Probanden. Ansichten von rechts (a), hinten (b) und oben (c). Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) vs. Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo gegen Verum ( $p < 0.01$  unkorrigiert) [a: anterior, l: links, p: posterior, r: rechts]

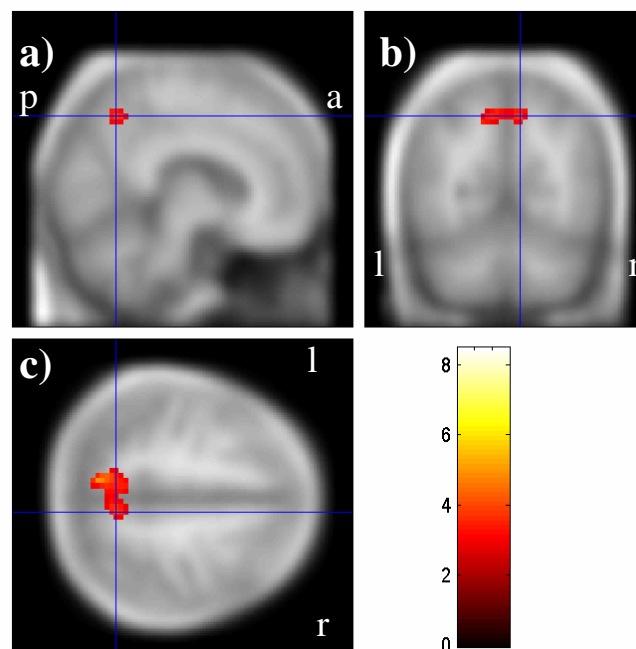


Abbildung 9: Verstärkte Aktivierung des Precuneus unter Placebo in der Summationsdarstellung über alle Probanden. Ansichten von rechts (a), hinten (b) und oben (c). Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) vs. Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo gegen Verum ( $p < 0.01$  unkorrigiert) [a: anterior, l: links, p: posterior, r: rechts]

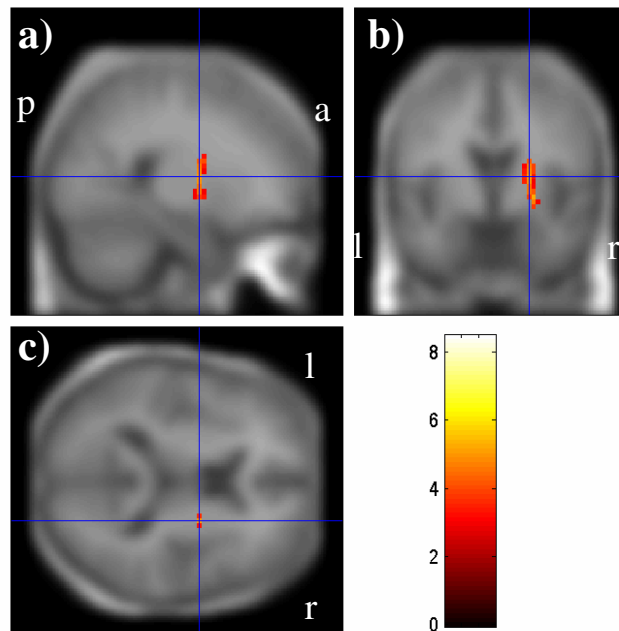


Abbildung 10: Verstärkte Aktivierung der Basalganglien / Putamen rechts unter Placebo in der Summationsdarstellung über alle Probanden. Ansichten von rechts (a), hinten (b) und oben (c). Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) vs. Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo gegen Verum ( $p < 0.01$  unkorrigiert)  
[a: anterior, l: links, p: posterior, r: rechts]

### 3.3.3. Zusätzliche Berechnungen nach Ausschluss von Probanden

Da bei der Bestimmung der Speichelcortisolwerte bei drei Probanden unklare Ergebnisse auftraten – bei einem Proband wurde eine Stunde nach Placeboeinnahme ein deutlich erhöhter Cortisolwert gemessen und zwei weitere Probanden zeigten keinen Anstieg des Speichelcortisols nach der Einnahme von 30 mg Hydrocortison – wurden weitere Berechnungen durchgeführt.

Zunächst wurden die Ergebnisse ohne den Probanden mit der Nummer 5 erneut berechnet, bei dem sich nach Placeboeinnahme ein deutlicher Anstieg der Cortisolkonzentration im Speichel zeigte. Hier bleiben die drei oben genannten Regionen in der durchgeführten SPM-Analyse signifikant.

Werden zusätzlich auch noch die beiden Probanden mit den Nummern 2 und 8, bei denen nach Einnahme von Hydrocortison kein Anstieg der Konzentration im Speicheltest nachweisbar war,

bei der Berechnung ausgeschlossen, bleibt bei der initial festgelegten Signifikanzschwelle ( $p < 0.01$  unkorrigiert) lediglich die Region linker Gyrus frontalis medius signifikant (Tabelle 9).

Region	Anzahl d. Voxel im Cluster	p-Wert des Clusters	Z-Wert d. max. aktivierten Voxels	p-Wert d. max. aktivierten Voxels	Koordinate d. max. aktivierten Voxels
Gyrus frontalis medius links	34	0.032	4.23	<0.001	-21 18 36

Tabelle 9: Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) gegen Referenzbedingung (0-back), Kontrast Placebo – Verum, Probanden Nr. 5 (Placebogruppe) sowie Probanden Nr. 2 und Nr. 8 (Verumgruppe) ausgeschlossen

Nach Absenkung der statistischen Schwelle auf  $p < 0.05$  auf Voxel Ebene und Verzicht auf die Anwendung des Clusterkriteriums kommt es zusätzlich zu den in Tabelle 10 dargestellten Ergebnissen.

Region	Anzahl d. Voxel im Cluster	Z-Wert d. max. aktivierten Voxels	p-Wert d. max. aktivierten Voxels	Koordinate d. max. aktivierten Voxels
Gyrus frontalis medius links	34	4.23	<0.001	-21 18 36
Putamen rechts	16	3.21	0.001	27 0 -6
Precuneus	7	2.78	0.003	-9 -72 48

Tabelle 10: Arbeitsgedächtnisbedingung (2-back) gegen Referenzbedingung, Kontrast Placebo – Verum, Probanden Nr. 5 (Placebogruppe) sowie Probanden Nr. 2 und Nr. 8 (Verumgruppe) ausgeschlossen

Somit bleiben auch nach Ausschluss der drei Probanden die beschriebenen Ergebnisse für die drei Regionen Gyrus frontalis medius links, Putamen rechts sowie Precuneus weiterhin signifikant.

## **4. DISKUSSION**

Der Hauptbefund unserer Untersuchungen ist die verminderte Aktivierung arbeitsgedächtnis-relevanter Gehirnareale nach Gabe von 30 mg Hydrocortison bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine Leistungssteigerung auf der Verhaltensebene während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe.

### **4.1. Effekte von Cortisol auf die Verhaltensdaten**

Die 2-back-Aufgabe wurde von allen Probanden sowohl nach Einnahme von Hydrocortison als auch nach Einnahme des Placebos auf einem vergleichbar hohen Niveau korrekt gelöst. Alle Ergebnisse weisen einen Anteil korrekter Reaktionen zwischen 94 und 100 Prozent auf. Hier ist kein Effekt des erhöhten Cortisolspiegels nachweisbar.

Ähnliches gilt auch für die Referenzbedingung, das 0-back-Paradigma. Hier liegt der Anteil der korrekten Reaktionen zwischen 96 und 100 Prozent, wiederum ohne Hinweis auf einen Einfluss der jeweiligen Medikation.

Hinweise für Veränderungen der Arbeitsgedächtnisleistung unter Cortisol liefern die Vergleiche der Reaktionszeiten. Diese unterscheiden sich zwar nicht signifikant im Vergleich zwischen Verum und Placebo innerhalb der 2-back bzw. der 0-back Bedingung. Vergleicht man die Reaktionszeiten der Referenzbedingung jedoch mit denen der Arbeitsgedächtnisaufgabe, so stellt sich ein signifikanter Unterschied nur für die Placebobedingung dar. Hier sind die mittleren Reaktionszeiten bei der 0-back Aufgabe geringer als bei der 2-back Aufgabe. Diese Differenz entspricht den Erwartungen, da schon in anderen Untersuchungen eine Zunahme der Reaktionszeiten im n-back Paradigma bei steigender Arbeitsgedächtnisbelastung nachgewiesen wurde (Braver et al., 1997; Veltman et al., 2003). Nach der Einnahme von 30 mg Hydrocortison ist diese Reaktionszeitzunahme allerdings nicht mehr nachweisbar. Die Reaktionszeiten von 0-back und 2-back Aufgaben unterscheiden sich hier nicht signifikant. Das kann als Hinweis dafür betrachtet werden, dass die Arbeitsgedächtnisleistung bei erhöhtem Cortisolspiegel verbessert wird und damit die Reaktionszeitunterschiede zwischen Arbeitsgedächtnisaufgabe und Referenzbedingung reduziert sind. Dafür spricht auch, dass die mittleren Reaktionszeiten in beiden Bedingungen unter Cortisol kürzer sind als unter Placebo, wenn auch nicht signifikant.



Auch bei Lupien et al. (1999) wurden Cortisoleffekte auf die Reaktionszeiten bei einem Arbeitsgedächtnisparadigma festgestellt. Hier trat bei einer vergleichsweise hohen intravenösen Cortisoldosis von 600 µg/kg/h eine Verlängerung der Reaktionszeit gegenüber Placebo auf. Bei geringeren Cortisoldosen dagegen schien sich die Reaktionszeit bei hoher Arbeitsgedächtnisbelastung sogar zu verkürzen. Diese Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Besetzung der beiden Kortikoidrezeptor-Typen (s.o.) als verschiedene Punkte auf der umgekehrt u-förmigen Kurve gedeutet, die eine Abhängigkeit von Cortisolspiegel und Gedächtnisleistung beschreibt. Danach führen niedrige sowie hohe Cortisolspiegel zu beeinträchtigter Leistung, während mäßig erhöhte Spiegel die Leistungsfähigkeit steigern. Bezogen darauf liegen unsere Ergebnisse bei einer oralen Dosis von 30 mg Hydrocortison in einem Bereich, in dem der erhöhte Cortisolspiegel mit gesteigerter Leistung einhergeht. Leider lassen sich die von uns bestimmten Cortisolspiegel nicht unmittelbar mit den gemessenen Werten der beschriebenen Untersuchung vergleichen, da in der Studie von Lupien et al. (1999) die Cortisolwerte nicht im Speichel sondern im venösen Blut bestimmt wurden. Während die Speichelcortisolkonzentration gut mit der freien Cortisolfraktion im Serum korreliert, wird bei der Bestimmung im Serum meist die Gesamt-Cortisol-Konzentration bestimmt.

#### **4.2. Aktivierungen im funktionellen MRT**

Drei Regionen zeigen reduzierte Aktivierungen nach Einnahme von Hydrocortison. Es handelt sich um ein Areal des linken Frontallappens im Bereich des Gyrus frontalis medius, eines im Precuneus sowie das rechte Putamen, einen Bereich der Basalganglien.

Da die gezeigte Arbeitsgedächtnisleistung unter beiden Bedingungen nahezu identisch ist, lässt die reduzierte Aktivierung der Areale unter Hydrocortison darauf schließen, dass hier eine weniger umfangreiche Rekrutierung von Strukturen erforderlich ist, um eine vergleichbare Leistung zu erreichen. Dies deutet auf eine Effizienzsteigerung in arbeitsgedächtnisrelevanten Gehirnarealen unter der erzielten Anhebung des Cortisolspiegels hin.

Gestützt wird diese Argumentation von vorangegangenen Untersuchungen. In einer ähnlichen Studie von Tipper et al. (2005) geht es um den Einfluss von D-Amphetamin auf das Arbeitsgedächtnis. Bei einer bestimmten Dosis der Medikation wird eine Verringerung der aktivierten Voxel im fMRT beschrieben, was von den Autoren als Steigerung der Effizienz der Verarbeitungsprozesse gedeutet wird. Im Bereich der Verhaltensdaten zeigte sich kein Effekt der

Medikation. Auch in den fMRT-Studien von Cairo et al. (2006), Gibbs und D'Esposito (2005), Gray et al. (2005) und Rypma et al. (2002) wird jeweils eine verringerte Aktivierung bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben bei gleicher oder sogar verbesserter Leistung als Zeichen für eine gesteigerte Effizienz betrachtet.

Im folgenden Teil soll konkreter auf die drei Areale eingegangen werden und ihre Bedeutung innerhalb des Arbeitsgedächtnisnetzwerks diskutiert werden.

#### **4.2.1. Gyrus frontalis medius links**

Der Frontallappen gilt als eine der zentralen Strukturen für die Arbeitsgedächtnisleistung. Bei Verwendung eines unserem Paradigma vergleichbaren n-back Paradigmas sind beladungsabhängige Aktivitätszunahmen unter anderem in mehreren Bereichen des linken Gyrus frontalis medius beschrieben (Veltman et al. 2003). Auch bei einer anderen Arbeitsgedächtnisaufgabe (Sternberg-Paradigma) sind linear zunehmende Aktivierungen des Gyrus frontalis medius mit zunehmender Auslastung der Arbeitsgedächtniskapazität belegt (Kirschen et al. 2005).

Rypma et al. (1999) finden bei ihrer fMRT-Untersuchung, bei der die Aufgabe im Einprägen einer unterschiedlichen Anzahl von Buchstaben besteht, zunächst nur Aktivierungen eines Teils des linken Gyrus frontalis inferior. Bei einer größeren Anzahl von Buchstaben werden zusätzlich Aktivierungen in Gyrus frontalis superior und Gyrus frontalis medius beidseitig erkennbar. Dies sei darauf zurückzuführen, dass mit dem Gyrus frontalis inferior links (Broca-Zentrum) zunächst das spezifische Subsystem des Arbeitsgedächtnisses für die Speicherung verbaler Informationen aktiviert werde. Werden dann nach Erreichen der Kapazitätsgrenze dieses Subsystems bei steigender Beladung Exekutivleistungen zur Organisation der weiteren Speicherung erforderlich, spiegeln sich diese in den Aktivierungen des Gyrus frontalis superior und medius auf beiden Seiten wieder. Übertragen auf unsere Ergebnisse würde das bedeuten, dass eine verringerte Exekutivleistung zum Erfüllen der Aufgabe unter Verumbedingung notwendig ist und deshalb hier eine geringere Aktivierung des Gyrus frontalis medius erfolgt.

Von Klingberg et al. (1997) wurden zwei verschiedene Schwierigkeitsgrade eines Arbeitsgedächtnisparadigmas, das auf Muster- und Farbenwiedererkennung beruht, in einer PET-Studie verglichen. Hierbei wurden deutliche Aktivierungen in linkshemisphärischen Arealen, darunter dem Gyrus frontalis medius, dem frontalen Operculum sowie dem oberen Anteil des Gyrus

cinguli, nachgewiesen. Erst bei Verwendung des Paradigmas mit höheren Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis zeigen sich Aktivierungen rechtsseitig im Gyrus frontalis superior und im Gyrus frontalis medius.

Auf der Suche nach einer Differenzierung verantwortlicher Areale für das phonologische Kurzzeitgedächtnis und für die Exekutivfunktionen des Arbeitsgedächtnisses führten Salmon et al. (1996) eine PET-Untersuchung durch. Hierbei traten Aktivierungen des Gyrus frontalis medius beidseitig bei einem Paradigma auf, das ständiges Aktualisieren des Arbeitsgedächtnisinhaltes erfordert. Auch hier wird diesem Areal also eine Beteiligung an der Exekutivfunktion zugeschrieben. Bei einer phonologischen Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde verstärkte links-hemisphärische Aktivität in frontalen und parietalen Regionen nachgewiesen, nicht jedoch im Bereich des Gyrus frontalis medius. Für den linken Gyrus frontalis medius wurde hier eher eine Verbindung zum visuellen Kurzzeitgedächtnis angenommen.

Im Vergleich der Aktivierungen im fMRT bei einer 0-back und einer 2-back Aufgabe, beide jeweils einmal mit Buchstaben und mit geometrischen Figuren, zeigten sich verstärkte rechts-seitige Aktivierungen bei den Buchstabenfolgen. Die geometrischen Figuren dagegen verursachten zusätzliche Aktivität in mehreren linkshemisphärischen Regionen, darunter dem Gyrus frontalis medius (Ragland et al., 2002).

Die beiden letztgenannten Untersuchungen legen damit eine besondere Beteiligung des linken Gyrus frontalis medius am visuell räumlichen Arbeitsgedächtnis nahe.

Die derzeitige Datenlage lässt eine eindeutige Definition der Funktion des beschriebenen Areals im Rahmen des Arbeitsgedächtnisnetzwerks nicht zu. Unterschiedliche Aktivierungsgrade werden sowohl bei Variation der Modalität der zu verarbeitenden Information als auch bei Variation des Schwierigkeitsgrades beschrieben.

Bei unserer Untersuchung wurden weder Modalität noch Schwierigkeitsgrad verändert. Dennoch stellen sich die Aktivierungsänderungen unter Hydrocortison so dar, wie man es bei Verwendung einer Aufgabe mit geringerem Schwierigkeitsgrad erwarten würde. Die verminderte Aktivität des Gyrus frontalis medius unter Hydrocortison deutet also darauf hin, dass unter dieser Bedingung geringere Ressourcen innerhalb des Arbeitsgedächtnisnetzwerks benötigt werden, um eine

identische Aufgabe mit dem gleichen Erfolg zu bearbeiten. Dies entspräche einer Effizienzsteigerung unter Hydrocortison.

#### **4.2.2. Precuneus**

Precuneus ist die Bezeichnung des postero-medialen Anteils des Parietallappens. Seine Bedeutung für das Arbeitsgedächtnis wurde in verschiedenen Studien mittels funktioneller Bildgebung nachgewiesen. Zurowski et al. (2002) finden bei einem Vergleich zwischen einer phonologischen und einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe im Positronen-Emissions-Tomogramm konstante Aktivierungen des Precuneus. Sie bezeichnen diese Region als Bestandteil eines beidseitigen frontoparietalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes, das unabhängig von der Art der Aufgabe aktiviert werde. Eine PET-Studie von Cornette et al. (2001) konnte den beiden wesentlichen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, dem (Aktiv-)Halten und der Verarbeitung von Informationen, unterschiedliche jeweils aktivierte Gehirnareale zuordnen. Sie beschreiben ein fronto-parietales Netzwerk, das den Precuneus beidseits einschließt, als verantwortlich für die Haltefunktion. In einer Untersuchung von Mencl et al. (2000) wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie Regionen bestimmt, die an der Einspeicherung und dem Abrufen von Arbeitsgedächtnisinformationen beteiligt sind. Der Precuneus wurde hierbei als Region identifiziert, die besonders beim Abrufen von Arbeitsgedächtnisinhalten Aktivierungen aufweist.

Wie für den Gyrus frontalis medius gibt es auch für den Precuneus Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnisbeladung und Aktivierungsgrad. Kirschen et al. (2005) berichten, dass bei steigenden Anforderungen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Sternberg-Paradigma) unter anderem im Bereich des linken Precuneus ein quadratischer Anstieg der Aktivierungen im funktionellen MRT nachweisbar sei. Dem gegenüber werde in den meisten anderen arbeitsgedächtnisrelevanten Regionen allenfalls eine lineare Aktivitätszunahme verzeichnet. Es fällt auf, dass sich dieser Effekt – wie auch in unserem Ergebnis – linksseitig betont darstellt. Hautzel et al. (2003) untersuchten Probanden bei der Bearbeitung eines parametrischen n-back-Paradigmas mit n=0 bis n=3 in einer PET Studie. Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex unter Einschluss des Precuneus beidseitig konnten sie bei den vergleichsweise höheren Anforderungen der 2-back- und der 3-back- Aufgabe nachweisen.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse deuten wir auch für den Precuneus die verringerte Aktivierung nach Hydrocortisoneinnahme im Rahmen unserer Untersuchung als Zeichen einer gesteigerten Effizienz des Arbeitsgedächtnisnetzwerks.

#### **4.2.3. Basalganglien und Arbeitsgedächtnis**

Die größte Struktur innerhalb der Basalganglien ist das Corpus Striatum. Es setzt sich zusammen aus Nucleus Caudatus und Putamen. Das Putamen ist eine muschelförmige Struktur medial der Insularinde, umgeben von Capsula externa und Globus Pallidus. Der Kopf des Nucleus Caudatus ist mit dem Putamen über dünne Brücken aus grauer Substanz verbunden (Herrero et al., 2002).

Mehrere Autoren sehen die Funktion der Basalganglien im Rahmen des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes in einer Art Eingangskontrolle. Hartley und Speer (2000) fassen einige vorangegangene Ergebnisse dahingehend zusammen, dass die Basalganglien einschließlich des Thalamus sowohl die anatomischen als auch die funktionellen Voraussetzungen für eine solche Pfortnerfunktion hätten. Neuronale Regelkreise, ausgehend von arbeitsgedächtnisrelevanten frontalen Arealen wie dem supplementär motorischen Kortex und dem dorsolateralen motorischen Kortex, erreichten subkortikale Strukturen wie den Nucleus Caudatus und das Pallidum, dann den Thalamus. Von dort gebe es Projektionen zurück in die frontalen Gebiete.

Von Frank et al. (2001) wurde ein komplexes Modell über die Interaktion zwischen frontalem Kortex und den Basalganglien im Rahmen von Arbeitsgedächtnisleistungen entwickelt. Als eine zentrale Fähigkeit des Arbeitsgedächtnisses wird darin gefordert, wichtige Informationen gespeichert zu halten, auch wenn ständig weitere neue Informationen eintreffen. Andere Informationsanteile müssten ständig auf einem aktuellen Stand gehalten, und deshalb laufend erneuert werden. Die Speicherung der Informationen erfolge in frontalen Neuronen, die entweder auf „Information halten“ oder auf „Information ständig erneuern“ voreingestellt sein könnten. Diese Programmierung werde darüber erreicht, dass von extern eintreffende Erregungen verbunden werden mit einem Schaltimpuls, der von einer über die Basalganglien regulierten thalomo-kortikalen Schleife ausgehe. Den Basalganglien komme hierbei also eine Pfortnerfunktion zu, die darüber entscheide, welche der aufgenommenen Informationen laufend aktualisiert und welche länger gespeichert werden müssen.

Im Tiermodell an Rhesusaffen wurde die Frage nach Änderungen der metabolischen Aktivität im Bereich des Striatum im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht (Levy et al., 1997). Über die Messung der lokalen zerebralen Glukoseutilisation wurde eine Beteiligung des Nucleus caudatus an der Arbeitsgedächtnisleistung erkennbar. Auch im dorsalen Anteil des rechten Putamen zeigt sich bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe eine signifikante Steigerung der Glukoseutilisation im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Beim Menschen konnten Rypma et al. (1999) in ihrer fMRT Studie zunehmende Aktivierungen im Kopf des Nucleus Caudatus analog zu gesteigerter präfrontaler Aktivität bei erhöhter Arbeitsgedächtnisbeanspruchung nachweisen. Die Autoren nehmen eine Regulationsfunktion dieser neuronalen Schleife bei der Zuteilung von Arbeitsgedächtnisressourcen auf die Bereiche Speicherung und Verarbeitung an. Damit stehen diese Ergebnisse im Einklang mit dem vorgestellten Modell von Frank et al. (2001).

Die Ergebnisse einer funktionellen MRT-Studie von Lewis et al. (2004) über das fronto-striatale Netzwerk im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis zeigen eine deutlich stärkere Aktivierung des Nucleus caudatus beidseits bei Aufgaben, die eine Verarbeitung von Informationen im Gegensatz zu reiner Erinnerung erfordern.

Aktivierungen des Putamen wie in unserer Untersuchung werden auch in drei weiteren Arbeiten berichtet. Cowell et al. (2000) beschreiben im Rahmen einer PET-Aktivierungsstudie gesteigerte regionale Durchblutung unter anderem im Bereich des Putamen. Hier wurde den Probanden eine Rechenaufgabe mit Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt und mit einer Kontrollaufgabe verglichen, die lediglich auf Ziffernwiederholung beruht.

Auch bei der funktionellen MRT-Studie von Honey et al. (2004) werden zwei Aufgabentypen verglichen, wobei die erste eine Informationsverarbeitung im Arbeitsgedächtnis und die zweite lediglich kurzzeitige Speicherung erfordert. Im Kontrast Verarbeitung gegen Speicherung waren verschiedene arbeitsgedächtnisrelevante Regionen verstärkt aktiviert, darunter beidseitig der dorsolaterale präfrontale Kortex und der parietale Kortex. Ebenfalls verstärkte Aktivierungen traten im Gebiet der Basalganglien, genauer im Nucleus caudatus, im Globus Pallidus und im Putamen auf.

Menon et al. (2000) stellen signifikante Aktivierungen im fMRT bei einem Arbeitsgedächtnisparadigma für den dorsolateralen präfrontalen Kortex, den Globus pallidus und posteriore Anteile des Putamen heraus. Darüberhinaus signifikante Ergebnisse bei der Korrelation von Thalamusaktivierung mit der Aktivierung des Globus pallidus und des Putamen sehen sie als Hinweis, dass den Basalganglien eine modulierende Funktion der Thalamusaktivität im Rahmen von arbeitsgedächtnisgestützten Bewegungsfolgen zukommt.

Die vorgestellten Untersuchungen bestätigen einen Teil der anfangs beschriebenen Modellvorstellungen bzw. entwickeln diese weiter. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Basalganglien und speziell auch das Putamen an Arbeitsgedächtnisprozessen beteiligt sind. Dabei scheint diesen Strukturen eher eine Steuer- oder Modulationsfunktion als eine direkte Speicherfunktion zuzukommen. Die geringere Aktivierung des Putamen bei erhöhtem Cortisolspiegel in unserer Untersuchung sehen wir hier als Hinweis, dass aufgrund gesteigerter Effizienz geringere Ressourcen auch – oder gerade – bei übergeordneten Funktionen des Arbeitsgedächtnisses erforderlich sind.

### **4.3. Modell der Cortisoleffekte**

Bei allen drei beschriebenen Arealen handelt es sich um Bereiche, deren Funktionen sich im Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (2003) – wie oben dargestellt – eher der zentralen Exekutive als einem untergeordneten System zuordnen lassen. Al Absi et al. (2002) berichten über einen unterschiedlichen Einfluss von Cortisol auf verschiedene Teilbereiche der Arbeitsgedächtnisleistung. Sie diskutieren eine Störung von Exekutivprozessen durch erhöhte Cortisolspiegel, gleichzeitig aber eine Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeit für die sensorische Aufnahme.

Wolf et al. (2001) und auch Elzinga und Roelofs (2005) halten im Gegenteil sogar die Speicherkomponente des Arbeitsgedächtnisses für besonders empfindlich gegenüber negativen Cortisoleffekten. Von Young et al. (1999) wird betont, dass die Ergebnisse ihrer Untersuchung keinen Hinweis auf ein spezielles funktionelles System, wie zum Beispiel die zentrale Exekutive, zulassen. Es wird klar, dass in diesem Bereich noch weitere Untersuchungen notwendig sind, bevor endgültige Aussagen über Cortisoleffekte auf einzelne Arbeitsgedächtnis-Subsysteme getroffen werden können.

#### **4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Rückgriff auf die in der Einleitung formulierten Leitfragen können folgende Ergebnisse unserer Untersuchung festgehalten werden:

1. Möglicherweise bedingt durch den geringen Schwierigkeitsgrad des Paradigmas lässt sich kein Unterschied zwischen Placebo- und Verumbedingung anhand der Anzahl korrekter bzw. inkorrektur Reaktionen erkennen. Vergleiche der Reaktionszeiten deuten auf eine verbesserte Arbeitsgedächtnisleistung nach Einnahme von 30 mg Hydrocortison hin.
2. Die drei Areale Gyrus frontalis medius, Precuneus und rechtes Putamen zeigen bei erhöhtem Cortisolspiegel im Vergleich zur Placebobedingung verminderte Aktivierungen. Die Bedeutung dieser Regionen innerhalb des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes wurde in verschiedenen vorangegangenen Untersuchungen nachgewiesen.  
Die geringere Aktivierung bei gleicher erbrachter Leistung in der n-back Aufgabe sehen wir als Hinweis auf eine gesteigerte Effizienz der Arbeitsgedächtnisleistung unter der verwendeten Cortisoldosis

#### **4.5. Limitation und Ausblick**

Die dargestellten Ergebnisse unserer Untersuchung beruhen auf einer Anzahl von 10 Probanden. Zur Sicherung dieser Ergebnisse wäre eine Replikation der Untersuchung mit zusätzlichen Probanden wünschenswert.

Darüber hinaus wäre es interessant, ob durch Veränderungen des Paradigmas in Richtung einer höheren Ausschöpfung der Arbeitsgedächtniskapazität bei höherem Schwierigkeitsgrad Cortisoleffekte auch in den Verhaltensdaten nachgewiesen werden können und ob sich weitere Auswirkungen auf die Resultate der funktionellen Bildgebung ergeben.

Ein zusätzlicher Ansatz ist die Modulation der verwendeten Hydrocortisondosis als weitere Einflussgröße.



## ZUSAMMENFASSUNG

Ein Zusammenhang zwischen dem Cortisolstoffwechsel und Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der Gedächtnisleistung ist mehrfach beschrieben. In dieser Arbeit werden Effekte einer kurzfristigen Cortisolspiegelerhöhung auf die Arbeitsgedächtnisleistung untersucht. Hierzu erhalten 10 Probanden eine orale Dosis von 30 mg Hydrocortison im intraindividuellen Vergleich gegen ein Placebo. Zur Auswertung werden die Verhaltensdaten aus der Bearbeitung eines Arbeitsgedächtnisparadigmas (n-back) sowie zeitgleich erhobene Aktivierungen arbeitsgedächtnisrelevanter Areale in der funktionellen Magnetresonanztomographie jeweils unter Verum und unter Placebo herangezogen.

Die Ergebnisse bei den Verhaltensdaten zeigen keinen direkten Unterschied zwischen Verum- und Placebobedingung anhand der Anzahl der richtig bzw. falsch gelösten Aufgaben. Jedoch deuten Vergleiche der Reaktionszeiten auf eine verbesserte Leistung bei erhöhtem Cortisolspiegel hin.

Im fMRT zeigen die drei Areale Gyrus frontalis medius, Precuneus sowie rechtes Putamen verminderte Aktivierungen nach Einnahme der Hydrocortisondosis im Vergleich zu Placebo. Durch vorangegangene Untersuchungen ist eine Bedeutung dieser drei Regionen für die Arbeitsgedächtnisleistung belegt. Bei erhöhtem Cortisolspiegel werden also gleiche Leistungen wie bei der Placebobedingung bei verringerter Rekrutierung von Arealen des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes erbracht.

Sowohl die Unterschiede bei den Reaktionszeiten als auch bei den Aktivierungen im fMRT sind Anzeichen einer gesteigerten Effizienz des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes nach Einnahme von 30 mg Hydrocortison.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Al' Absi M, Hugdahl K, Lovallo WR. Adrenocortical stress responses and altered working memory performance. *Psychophysiology* 2002; 39: 95-99
- Arnsten AFT, Goldman-Rakic P. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 362-368
- Baddeley A. Working memory: Looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 829-839
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 1997; 5: 49-62
- Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage* 2006; 30: 529-538
- Cairo TA, Woodward TS, Ngan ETC. Decreased encoding efficiency in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 740-746
- Constantinidis C, Procyk E. The primate working memory networks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 444-465
- Cornette L, Dupont P, Salmon E, Orban GA. The neural substrate of orientation working memory. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 813-828
- Cowell SF, Egan GF, Code C, Harasty J, Watson JD. The functional neuroanatomy of simple calculation and number repetition: A parametric PET activation study. *Neuroimage* 2000; 12: 565-573
- De Quervain DJF, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000; 3: 313-314
- Domes G, Rothfischer J, Reichwald U, Hautzinger M. Inverted-U Function Between Salivary Cortisol and Retrieval of Verbal Memory After Hydrocortisone Treatment. *Behav Neurosci* 2005; 119: 512-517
- Elzinga BM, Roelofs K. Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behav Neurosci* 2005; 119: 98-103
- Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 137-160
- Friedman HR, Goldman-Rakic PS. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2dg functional mapping in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1994; 14: 2775-2788

Gibbs SE, D'Esposito M. Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005; 5: 212-221

Giesel FL, Hohmann N, Seidl U, Kress KR, Schönknecht P, Kauczor HU, Schröder J, Essig M. Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen: Untersuchungen mit BOLD-fMRT. *Radiologe* 2005; 45: 144-152

Gray JR, Burgess GC, Schaefer A, Yarkoni T, Larsen RJ, Braver TS. Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005; 5: 182-190

Hartley AA, Speer NK. Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 45-53

Hautzel H, Mottaghy FM, Schmidt D, Müller HW, Krause BJ. Neurocognition und PET: Datenanalytische Strategien bei Aktivierungsstudien zum Arbeitsgedächtnis. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 197-209

Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 386-404

Honey RA, Honey GD, O'Loughlin C, Sharar SR, Kumaran D, Bullmore ET, Menon DK, Donovan T, Lupson VC, Bisbrown-Chippendale R, Fletcher PC. Acute ketamin administration alters the brain responses to executive demands in a verbal working memory task: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1203-1214

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

Jansma JM, Ramsey NF, Coppola R, Kahn RS. Specific versus nonspecific brain activity in a parametric n-back task. *Neuroimage* 2000, 12, 688-697

Jameison K, Dinan TG. Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 293 – 302

Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 313-333

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

Kirschen MP, Chen SHA, Schraedley-Desmond P, Desmond JE. Load- and practise-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2005; 24: 462-472

Kleinschmidt A. Funktionelles MRT des menschlichen Gehirns: Grundlagen und Anwendungen. Aachen: Shaker Verlag, 2000

Klingberg T, O'Sullivan BT, Roland PE. Bilateral activation of fronto-parietal networks by incrementing demand in a working memory task. *Cerebr Cortex* 1997; 7: 465-471

Kuhlmann S, Piel M, Wolf OT. Impaired Memory Retrieval after Psychological Stress in Healthy Young Men. *J Neurosci* 2005; 25: 2977-2982

Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997; 17: 3870-3882

Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 755-760

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

Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL. Working Memory is More Sensitive Than Declarative Memory to the Acute Effects of Corticosteroids: A Dose-Response Study in Humans. *Behav Neurosci* 1999; 113: 420-430

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

Lyons DM, Lopez JM, Yang C, Schatzberg AF. Stress-level cortisol treatment impairs inhibitory control of behaviour in monkeys. *J Neurosci* 2000; 20: 7816-7821

Manoach DS, Schlag G, Siewert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport* 1997; 8: 545-549

Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Constable RT, Skudlarski P, Katz L, Marchione KE, Lacadie C, Gore JC. Network analysis of brain activations in working memory: behavior and age relationships. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 64-74

Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, Pfefferbaum A. Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *Neuroreport* 2000; 11: 3641-3645

Ragland JD, Turetsky BI, Gur RC, Gunning-Dixon F, Turner T, Schroeder L, Chan R, Gur RE. Working memory for complex figures: An fMRI comparison of letters and fractal n-back tasks. *Neuropsychology* 2002; 16: 370-379

Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage* 1999; 9: 216-226

- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 721-731
- Salmon E, van der Linden M, Collette F, Delfiore G, Maquet P, Degueldre C, Luxen A, Franck G. Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 1996; 119: 1617-1625
- Sauro MD, Jorgensen RS, Pedlow CT. Stress, Glucocorticoids, and Memory: A Meta-analytic Review. *Stress* 2003; 6: 235-245
- Schad LR. (2002) Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) - Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. *Radiologe*, 42, 659-669
- Smith EE, Jonides J, Marshuetz C, Koeppel RA. Components of verbal working memory: Evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 876-882
- Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283: 1657-1661
- Tipper CM, Cairo TA, Woodward TS, Phillips AG, Liddle PF, Ngan ET. Processing efficiency of a verbal working memory system is modulated by amphetamine: an fMRI investigation. *Psychopharmacology* 2005; 180: 634-643
- Van Cauter E, Turek FW. Endocrine and other biological rhythms. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders 1995: 2487-2527
- Veltman DJ, Rombouts SARB, Dolan RJ. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage* 2003; 18: 247-256
- Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?* Berlin: Springer, 2001
- Wolf OT, Convit A, McHugh PF, Kandil E, Thorn EL, De Santi S, McEwen BS, de Leon MJ. Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behav Neurosci* 2001; 115: 1002-1011
- Wüstenberg T, Jordan K, Giesel FL, Villringer A. Physiologische und technische Grenzen der funktionellen Magnetresonanztomographie und die damit verbundenen Konsequenzen für die klinische Anwendung. *Radiologe* 2003; 43: 552-557
- Wuttke W. Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2000: 370-407
- Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ. The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology* 1999; 145: 260-266

Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern OC, Metten M, Freymann N, Grasmäder K, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W. Improvement of working memory but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 377-383

Zurowski B, Gostomzyk J, Grön G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, Spitzer M, Reske SN, Walter H. Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage* 2002; 15: 45-57

## **DANKSAGUNG**

Bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Jessen bedanke ich mich für die gute Betreuung und umfangreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Lukas Scheef danke ich für die Arbeit im MRT sowie die freundliche Hilfe bei der Programmierung und bei der Auswertung der Daten.

Bei allen Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie zur Verfügung gestellt haben, bedanke ich mich herzlich.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden für ihre fortwährende Motivation und Unterstützung während des gesamten Studiums und beim Erstellen dieser Arbeit.