

**Die beta-adrenerge Modulation der Amygdala-Aktivität durch Propranolol
während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke:
eine pharmakologische fMRT-Studie**

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

Christoph Schmidt
aus Bonn

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.05.2010

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

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	6
1 Einleitung	5
1.1 Gesichtsausdrücke und deren neuropsychologische Bedeutung	5
1.1.1 Der dynamische Gesichtsausdruck als Prototyp eines emotionalen Stimulus	5
1.1.2 Die funktionelle Anatomie der Gesichterperzeption	6
1.2 Die Amygdala	7
1.2.1 Die Amygdala und ihre Funktion bei der Wahrnehmung von Gesichtern	7
1.2.2 Die Amygdala und ihr Einfluss auf das Gedächtnis	9
1.3 Das noradrenerge System	10
1.4 Die pharmakologische Manipulation des noradrenergen Systems	13
1.5 Ziel der Untersuchungen	16
2 Probanden und Methoden	18
2.1 Probanden	18
2.1.1 Probandenrekrutierung	18
2.1.2 Das Probandenkollektiv	18
2.1.3 Ausschlusskriterien der Studie	19
2.1.4 Einschlusskriterien der Studie	20
2.2 Studiendesign	20
2.2.1 Studienablauf	20
2.2.2 Neuropsychologische Tests und erfasste neuropsychologische Parameter	21
2.2.3 Stimulusmaterial	22
2.2.4 Datenakquisition	22
2.2.5 Auswertung der Reaktionszeiten	23
2.2.6 Auswertung der fMRT-Daten	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Auswertung der neuropsychologischen Tests	25
3.2 Propranolol Serum-Spiegel	28
3.3 Ergebnisse der Reaktionszeiten	29
3.4 Ergebnisse der Ganzhirnanalyse	30
3.5 Aktivierung der Amygdala: Placebo relativ zu Propranolol	32
3.6 Relative Signalveränderungen der Amygdala unter den einzelnen Bedingungen und Medikationen	34
3.7 Relative Signalveränderungen der Amygdala und des primär visuellen Kortex unter den verschiedenen Medikationen	35
3.8 Analyse des primär visuellen Kortex unter den verschiedenen Bedingungen und Medikationen	37
4 Diskussion	39
4.1 Zielsetzung der Studie und Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse	39
4.2 Argumente für die Konzeption der Studie und Diskussion der Methoden	40
4.3 Diskussion der Ergebnisse und Eingliederung in den Stand der Forschung	42
5 Zusammenfassung	54
6 Abbildungsverzeichnis	55
7 Tabellenverzeichnis	55
8 Literaturverzeichnis	56
9 Danksagung	71

Verzeichnis der Abkürzungen

AG	angsterfüllter Gesichtsausdruck
ANOVA	Varianzanalyse für Messwiederholungen
BOLD	blood oxygen level dependent
Ca ²⁺	Kalzium-Ionen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
EPI	Echoplanarbildgebung (echo planar imaging)
FG	fröhlicher Gesichtsausdruck
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Sichtfeld (field of view)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (gamma-aminobutyric acid)
ID	Identifikationsbezeichnung
mg	Milligramm
MNI	Montreal Neurological Institute
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger RNA)
ms	Millisekunden
N	Anzahl
NG	neutraler Gesichtsausdruck
PET	Positronenemissionstomographie
PLC	Placebo
PRO	Propranolol
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (regional cerebral blood flow)
ROI	Bereich von Interesse (region of interest)
SPM5	Statistical Parametric Mapping 5
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T1	T1 gewichtetes Signal (anatomischer Scan)
TE	Echozeit (time to echo)
TR	Repetitionszeit (time of repetition)
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Gesichtsausdrücke und deren neuropsychologische Bedeutung

1.1.1 Der dynamische Gesichtsausdruck als Prototyp eines emotionalen Stimulus

Das Gesicht und dessen Ausdruck ist eines der wichtigsten nonverbalen Kommunikationsmittel zwischen Menschen. Gesichtsausdrücke transferieren Emotionen und sind somit ein wesentlicher Bestandteil der sozialen Interaktion (Blair, 2003; Darwin, 1872; Ekman, 1993; Izard, 1994). Erst durch den Gesichtsausdruck werden die Emotionen eines anderen Individuums der eigenen Wahrnehmung leichter zugänglich. Die Fähigkeit ein Gesicht und dessen Ausdruck zu erkennen, entwickelt sich bereits in den ersten Lebensjahren eines Menschen (Nelson, 1987; Nelson und Ludemann, 1989). Ekman et al. (1969) fanden durch ein standardisiertes Stimulusmaterial heraus, dass sechs basale Gesichtsausdrücke (Angst, Wut, Traurigkeit, Ekel, Freude, Überraschung) kulturübergreifend mit grundlegenden Emotionen assoziiert werden. Diese direkte Verbindung von Gesichtsausdruck und dazugehöriger Emotion ermöglicht den Einsatz von Gesichtern als Prototyp eines emotionalen Stimulus. In einer Vielzahl von Studien bestand das Stimulusmaterial aus der Präsentation von statischen Gesichtern (Breiter et al., 1996; Fitzgerald et al., 2006; Morris et al., 1996; Nakamura et al., 1999; Phillips et al., 1998; Sprengelmeyer et al., 1998; Whalen et al., 2001; Winston et al., 2003). Die statischen und konstanten Merkmale eines Gesichtes fördern zwar das Erkennen der Identität einer Person (Haxby et al., 2000), jedoch stellen Gesichtsausdrücke unter natürlichen Umständen einen dynamischen Vorgang dar. Somit unterliegt Stimulusmaterial, welches aus dynamischen Gesichtsausdrücken besteht, einer wesentlich höheren ökologischen Gültigkeit (Kamachi et al., 2001; Kilts et al., 2003; van der Gaag et al., 2007). Erst veränderliche Aspekte eines Gesichtes, wie Lippenbewegungen, Blick und Ausdruck erleichtern die soziale Kommunikation (Haxby et al., 2000). Durch eine dynamische Präsentation wird die Wahrnehmung des emotionalen Inhaltes von Gesichtsausdrücken verbessert (Ambadar et al., 2005; Bould und Morris, 2008; Harwood et al.,

1999) und eine stärkere neuronale Aktivierung hervorgerufen (LaBar et al., 2003; Sato et al., 2004). Diese starke neuronale Aktivierung konnte ebenfalls unter der Verwendung von computergenerierten Gesichtsausdrücken, die dynamisch präsentiert wurden, erzeugt werden (Hurlemann et al., 2008).

1.1.2 Die funktionelle Anatomie der Gesichterperzeption

Die Wahrnehmung und Verarbeitung von Gesichtern ist ein sehr komplexer Vorgang, der ein ebenso komplexes Zusammenspiel verschiedener neuronaler Systeme erfordert. Es konnte beobachtet werden, dass nach bestimmten fokalen Gehirnschädigungen die Fähigkeit vertraute Gesichter zu erkennen, selektiv verloren sein kann (Hecaen und Angelergues, 1962; McNeil und Warrington, 1993). Dieses als Prosopagnosie bezeichnete Phänomen ist gewöhnlich assoziiert mit bilateralen Läsionen im ventralen okzipitotemporalen Kortex (Benton, 1980; Damasio et al., 1982; Sergent und Signoret, 1992). Die aktuelle Studienlage spricht drei bilateralen Regionen im extrastriatalen okzipitotemporalen visuellen Kortex zentrale Funktionen der visuellen Analyse von Gesichtern zu. Der Kortex des lateralen fusiformen Gyrus scheint über die Perzeption invarianter Aspekte innerhalb eines Gesichtes das Erkennen der Identität einer Person zu vermitteln (George et al., 1999; Hoffman und Haxby, 2000; Kanwisher et al., 1997; Sergent et al., 1992). Ausdruck, Mimik, Blick und andere variable Komponenten sind dagegen assoziiert mit einer Aktivität im Kortex des superioren temporalen Gyrus (Allison et al., 2000; Hoffman und Haxby, 2000; Puce et al., 1998). Die dritte relevante Region sind die inferioren okzipitalen Gyri, die sowohl mit dem lateralen fusiformen Gyrus als auch mit dem superioren temporalen Gyrus über Efferenzen verbunden zu sein scheinen (Haxby et al., 2000).

Zusätzlich zu diesen drei Gehirnregionen können je nach Komplexität des Stimulus charakteristische Aktivierungen in weiteren Arealen des Gehirns beobachtet werden. So ist der Kortex des intraparietalen Sulcus in die räumliche Wahrnehmung und Aufmerksamkeit involviert (Haxby et al., 1994; Nobre et al., 1997), während die Perzeption des Ausdrucks eines Gesichtes Aktivierungen im limbischen System evoziert, da dieses mit der Prozessierung von Emotionen in Zusammenhang steht (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Phillips et al., 1997; Phillips et al., 1998). Wird in dem Ausdruck eines Gesichtes Ekel wahrgenommen, konnten stetig Aktivierungen des anterioren Inselkortex verzeichnet werden (Phillips et al., 1997; Phillips et al., 1998). Ferner wird dem orbitofrontalen Kortex bei der neuronalen Verarbeitung von

Gesichtsausdrücken eine Bedeutung in Bezug auf die Evaluation möglicher sozialer Verstärkung zugesprochen (Rolls, 1996). Patienten mit Läsionen im Bereich des ventralen Frontallappens zeigten sich in Tests stark beeinträchtigt in der Identifikation von emotionalen Gesichtsausdrücken (Hornak et al., 1996). Nach Adolphs et al. (1999; 2000) ist auch der somatosensorische Kortex bei der Interpretation von komplexen Gesichtsausdrücken, die eine Mischung verschiedener Emotionen transferieren, beteiligt.

1.2 Die Amygdala

1.2.1 Die Amygdala und ihre Funktion bei der Wahrnehmung von Gesichtern

Für die akkurate Prozessierung emotionaler Gesichtsausdrücke ist die Amygdala von großer Bedeutung, da ihre Funktion einen wesentlichen Beitrag für die Verarbeitung von Stimuli mit sozio-emotionaler Relevanz leistet. Die Amygdala zeigt als Zeichen einer Prozessierung salienter Informationen neuronale Reaktionen auf verschiedenste Gesichtsausdrücke (Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006; Sergerie et al., 2008). Im direkten Vergleich zu Häusern als Kontroll-Stimuli ohne wesentliche sozio-emotionale Bedeutung rufen Gesichtsausdrücke eine wesentlich ausgeprägtere Aktivierung der Amygdala hervor (Goossens et al., 2009; Reinders et al., 2005). Auch der Vergleich zwischen verärgerten oder angsterfüllten Gesichtsausdrücken und anderen furchterregenden oder bedrohlichen Stimuli zeigt signifikant stärkere Amygdala-Antworten auf die präsentierten affektiven Gesichtsausdrücke (Hariri et al., 2002). Diese Amygdala-Antwort auf die Präsentation von emotionalen Gesichtsausdrücken kann trotz bilateraler Zerstörung des visuellen Kortex ausgelöst werden (Pegna et al., 2005). Durch die Implantation von Mikroelektroden wurde nachgewiesen, dass Neurone der Amygdalae von Affen empfindlich auf die Präsentation von emotionalen Gesichtsausdrücken reagieren (Gothard et al., 2007; Kuraoka und Nakamura, 2006, 2007; Leonard et al., 1985). Diese Eigenschaft der Amygdala wurde auch durch intrakranielle Ableitung bei Menschen belegt (Fried et al., 1997; Fried et al., 2002). Es konnte in früheren Studien mit funktioneller Bildgebung gezeigt werden, dass die Aktivierung der Amygdala durch die Präsentation von Photographien

angsterfüllter Gesichtsausdrücke signifikant stärker und stetiger ausfällt, als bei der Präsentation fröhlicher oder neutraler Gesichtsausdrücke (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996). Diese stärkere Aktivierung der Amygdala bestand auch, wenn den Probanden angsterfüllte Gesichtsausdrücke tachistoskopisch präsentiert wurden (Whalen et al., 1998), oder obwohl die Aufmerksamkeit des Probanden nicht auf einen präsentierten angsterfüllten Gesichtsausdruck fokussiert war (Vuilleumier et al., 2001; Williams et al., 2004). Unter Verwendung einer dynamischen Präsentation von Gesichtsausdrücken weisen Studien in letzter Zeit jedoch darauf hin, dass fröhliche und angsterfüllte Gesichtsausdrücke nahezu vergleichbare Amygdala-Antworten hervorrufen (Hurlemann et al., 2008; Sergerie et al., 2008; van der Gaag et al., 2007). Der Amygdala wird dabei eine Rolle als genereller Detektor für relevante Stimuli zugesprochen mit einem Schwerpunkt in der Verarbeitung von Stimuli, die Angst oder potentielle Gefahr suggerieren (Haxby et al., 2002; Ousdal et al., 2008; Phan et al., 2004; Phelps, 2006; Sander et al., 2003). Durch Gabe des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin und konsekutiver Potenzierung der noradrenergen Neurotransmission konnte die Amygdala-Antwort auf Angst signalisierende Stimuli verstärkt werden (Onur et al., 2009). Ihre Aktivierung ist assoziiert mit einer Modulation der motorischen Bereitschaft, der vegetativen Reaktionen, sowie der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses (Berretta, 2005; Zald, 2003). Damit verbessert die Amygdala die Möglichkeiten des Organismus auf relevante Umweltreize schnell und adäquat zu reagieren. Durch eine Läsion der Amygdala kann diese den Organismus alarmierende Funktion stark vermindert sein (Angrilli et al., 1996). Zusätzlich ist die Mehrzahl von Patienten mit einer bilateralen Amygdala-Läsion in der Fähigkeit angsterfüllte Gesichtsausdrücke zu erkennen eingeschränkt (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1999; Anderson und Phelps, 2000; Hurlemann et al., 2007b). Nach Whalen et al. (2004) ist die Identifikation von angsterfüllten Gesichtsausdrücken besonders von der Augenregion abhängig. Außerdem bietet die Amygdala eine ausgeprägtere Aktivität, wenn Stimuli verwendet werden, die den Eindruck eines direkten Blickkontaktes erwecken (Kawashima et al., 1999). Die Präsentation von angsterfüllten Gesichtsausdrücken gepaart mit einem direkten Blickkontakt ruft eine stärkere Antwort der Amygdala hervor als angsterfüllte Gesichtsausdrücke gepaart mit einem von dem Betrachter abgewendeten Blick (Adams et al., 2003). Die Ergebnisse von Studien bezüglich fröhlicher Gesichtsausdrücke sind weniger konsistent (Zald, 2003) und möglicherweise durch Persönlichkeitseigenschaften der Probanden beeinflusst (Canli et al., 2002).

Wie die meisten Gehirnregionen so besteht auch die Amygdala nicht aus einer einzigen homogenen Struktur, sondern lässt sich in mehrere getrennte Subregionen oder Kerne unterteilen (LeDoux, 2007). Durch mikroskopische Untersuchungen, einschließlich der Zyto-, Myelo- und Chemoarchitektur der Amygdala, konnten ihre genauen Grenzen und die Unterteilung in eine superfizielle, eine basolaterale und eine zentromediale Subregion auf dreidimensionalen probabilistischen Karten verzeichnet werden (Amunts et al., 2005). Durch die Integration dieser stereotaktisch probabilistischen Karten (Amunts et al., 2005; Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2007) in fMRT-Studien konnte die Charakteristik der intra-amygdalären Reaktion auf verschiedene Stimuli untersucht werden (Ball et al., 2007; Goossens et al., 2009; Kukulja et al., 2008). So wurden während der Präsentation dynamisch animierter Gesichtsausdrücke Aktivierungsveränderungen besonders in den basolateralen und superfiziellen Subregionen der linken Amygdala lokalisiert (Hurlemann et al., 2008).

1.2.2 Die Amygdala und ihr Einfluss auf das Gedächtnis

Sowohl Studien mit funktioneller Bildgebung als auch an Patienten mit Amygdala-Läsionen schreiben der Amygdala eine wichtige Bedeutung für das Erinnern an emotional signifikante Informationen zu (Adolphs et al., 1997; Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Hamann, 2001; Markowitsch et al., 1994). Ist ein Ereignis mit Emotionen verbunden, so wird es stärker erinnert als ein Ereignis, das keine Emotionen hervorruft (Bradley et al., 1992). Dieser verstärkende Effekt von Emotionen auf das Gedächtnis scheint wesentlich durch die modulatorischen Einflüsse der basolateralen Amygdala insbesondere auf die Prozesse der Enkodierung und Konsolidierung innerhalb des medialen Temporallappens verursacht zu sein (McGaugh et al., 1996; McGaugh et al., 2002). Die neuronale Antwort der Amygdala auf emotional signifikante Stimuli fällt stärker aus, wenn die Stimuli ein höheres emotionales Arousal hervorrufen (Garavan et al., 2001; Lane et al., 1999). Arousal als affektive Dimension bezieht sich darauf, dass Stimuli eine beruhigende bis erregende Wirkung haben können (Kensinger, 2004). Typischerweise wird die Dimension der Valenz als orthogonal zu der des Arousals beschrieben und bezieht sich auf die Wertigkeit von angenehm bis sehr unangenehm (Lang et al., 1993). Nach Kensinger und Corkin (2004) erfolgt eine Steigerung des Erinnerungsvermögens über die modulierenden Eigenschaften der Amygdala nur durch Informationen mit einem hohen emotionalen Arousal und nicht durch Informationen mit hoher Valenz aber fehlendem Arousal. Auch

bei olfaktorischen (Anderson et al., 2003) und gustatorischen (Small et al., 2003) Stimuli ist die emotionale Valenz nicht entscheidend in die Amygdala-Aktivierung involviert. Da die Amygdala das Gedächtnis bei Ereignissen, die Stress (Berretta, 2005) oder Emotionen (McGaugh, 2004) wie Angst (LeDoux, 2000; Olsson und Phelps, 2007) hervorrufen moduliert, wird sie auch mit Pathologien wie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) (Rauch et al., 2000; Rauch et al., 2006), Panikstörung (Shekhar et al., 1999) und Angststörung (Shekhar et al., 2005) in Verbindung gebracht.

1.3 Das noradrenerge System

Noradrenalin ist ein Katecholamin, das sowohl durch das Nebennierenmark als Hormon ausgeschüttet wird als auch die Funktion eines Neurotransmitters einnimmt. Im ZNS sind Noradrenalin enthaltende Axone weit verbreitet und die Mehrzahl der noradrenergen Neurone liegt in einer Region des pontinen Hirnstammes nahe des vierten Ventrikels, dem Locus coeruleus (Foote et al., 1983). Studien an Ratten belegen, dass nahezu alle Neurone des Locus coeruleus das Enzym Dopamin-Beta-Hydroxylase enthalten, welches für die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin benötigt wird (Grzanna und Molliver, 1980; Swanson, 1976). Der Locus coeruleus stellt allein für den Hippokampus, das Kleinhirn und den Neokortex die noradrenerge Innervation und sendet stark divergierende efferente Projektionen in beinahe jede Region des ZNS (Aston-Jones und Cohen, 2005; Berridge und Waterhouse, 2003). So erhält auch die basolaterale Amygdala über den Locus coeruleus eine dichte noradrenerge Innervation (Asan, 1998). In Studien an Ratten resultierte die Zerstörung des Locus coeruleus in einer Reduktion des Gehaltes an Noradrenalin innerhalb der Amygdala und des entorhinalen Kortex (Fallon et al., 1978). Eine Ausnahme bilden die Basalganglien, da sie nahezu frei von jeglicher noradrenerger Innervation durch den Locus coeruleus sind (Bouret und Sara, 2005). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Verteilung der noradrenergen Nervenfasern sowohl zwischen als auch innerhalb der kortikalen und subkortikalen Strukturen Unterschiede aufweisen (Lewis et al., 1986; Lewis, 1992; Morrison und Foote, 1986). Aus dem Bereich der rostralen Medulla erhält der Locus coeruleus direkte Afferenzen aus den Nuclei paragigantocellularis und prepositus hypoglossi (Aston-Jones et al., 1986). Die Dendriten der Neurone des Locus coeruleus

verteilen sich vorzugsweise in zwei pericoeruleäre Regionen und spielen eine wichtige Rolle für die Integration extensiv ausgeprägter Afferenzen (Shipley et al., 1996). So erhalten die Neurone des Locus coeruleus Projektionen aus dem frontalen Kortex, dem zentralen Kern der Amygdala, dem lateralen Hypothalamus sowie den hinteren Raphe Kernen (Berridge und Waterhouse, 2003; Bouret und Sara, 2005), wobei der frontale Kortex einen Großteil der afferenten Projektionen stellt (Arnsten und Goldman-Rakic, 1984; Jodo et al., 1998). Auch die basolaterale Subregion der Amygdala beeinflusst über reziproke Projektionen die Noradrenalin-Freisetzung des Locus coeruleus (Van Bockstaele et al., 2001). Es gibt Hinweise, dass die Projektionen des zentralen Kerns der Amygdala über Corticotropin-Releasing-Faktor den Locus coeruleus als Antwort auf Stressoren der Umwelt aktivieren (Valentino et al., 1992; Van Bockstaele et al., 1998; Van Bockstaele et al., 2001). Die Neuartigkeit von Stimuli (Sara et al., 1994; Vankov et al., 1995), stressvolle Stimuli (Abercrombie und Jacobs, 1987) und emotionales Arousal (Berridge, 2008) erzeugen eine Aktivierung des Locus coeruleus mit Verstärkung der Noradrenalin-Freisetzung. Diese Noradrenalin-Freisetzung bedingt seine Rolle in der Regulation von Wachheit und Vigilanz (Aston-Jones et al., 1991). In Studien konnte ebenfalls eine Erhöhung des Gehaltes an Noradrenalin in der Amygdala als Folge Stress auslösender Stimuli nachgewiesen werden (Galvez et al., 1996; Hatfield et al., 1999). Unter physiologischen Bedingungen erscheint selbst eine moderate Aktivierung des noradrenergen Systems des Locus coeruleus nicht mit Schlaf vereinbar zu sein (Berridge, 2008). Dies unterstreicht die Verbindung zwischen Stress und der neuronalen Aktivität des Locus coeruleus (Itoi, 2008; Sved et al., 2002). Außerdem wurde durch pharmakologische Manipulationen belegt, dass Noradrenalin mit dem bei Stress vermehrt zirkulierenden Cortisol interagiert und die Aktivität der basolateralen Amygdala im Sinne einer synergistischen Koaktivierung moduliert (Hurlemann et al., 2007a; Hurlemann, 2008; Kukulja et al., 2008; van Stegeren et al., 2007).

Vor mehr als sechzig Jahren deuteten zunächst entgegengesetzte Effekte von Katecholaminderivaten an glatten Muskelzellen auf die Existenz verschiedener Rezeptorsubtypen hin (Ahlquist, 1948). Durch molekulares Klonen konnte diese Unterteilung in Adrenozeptorsubtypen bestätigt werden. Es werden drei α 1-Adrenozeptoren (α 1A, α 1B, α 1D) von drei α 2-Subtypen (α 2A, α 2B, α 2C) und drei β -Adrenozeptoren (β 1, β 2, β 3) unterschieden (Bylund et al., 1994). Jede der drei Untergruppen von Adrenozeptoren ist mit einem spezifischen Second-Messenger-System assoziiert. Die mit Gq-Proteinen gekoppelten α 1-Adrenozeptoren erhöhen über den sekundären Botenstoff Inositoltriphosphat die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration,

während die $\alpha 2$ -Subtypen größtenteils an inhibitorische G-Proteine gekoppelt sind und über eine Hemmung der Adenylatcyclase die intrazelluläre cAMP-Konzentration verringern (Hein, 2006). β -Adrenozeptoren bewirken über stimulierende G-Proteine eine Aktivierung der Adenylatcyclase und somit eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration (Emorine et al., 1989; Strosberg und Nahmias, 2007; Tate et al., 1991). Alle drei Arten von β -Adrenozeptoren können durch Noradrenalin und Adrenalin aktiviert werden. $\beta 1$ -Adrenozeptoren zeigen eine nahezu gleichwertige Affinität zu Adrenalin und Noradrenalin, wohingegen $\beta 2$ -Adrenozeptoren im Vergleich zu Noradrenalin eine höhere Affinität zu Adrenalin aufweisen (Ruffolo et al., 1991). Man geht davon aus, dass $\alpha 1$ - und β -Adrenozeptoren hauptsächlich postsynaptisch existieren, während $\alpha 2$ -Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch vorkommen (Berridge und Waterhouse, 2003).

Die anatomische Verteilung der Adrenozeptorsubtypen über das gesamte ZNS konnte durch Studien an Ratten mit in-situ-Hybridisierung anhand der Regionen, die subtypspezifische Adrenozeptor-mRNA enthalten, differenziert werden (Day et al., 1997; McCune et al., 1993; Nicholas et al., 1993a; Nicholas et al., 1993b; Nicholas et al., 1996; Pieribone et al., 1994). So kommen präsynaptische $\alpha 2A$ -Adrenozeptoren vermehrt in Gehirnregionen mit Noradrenalin enthaltenden Zellkörpern wie dem Locus coeruleus vor (Nicholas et al., 1996). Diese unterschiedliche Verteilung von Adrenozeptorsubtypen stellt einen Mechanismus für die Ermöglichung einer lokal spezifischen Noradrenalin-Antwort dar, selbst wenn die Transmitterfreisetzung durch ein diffuses Netzwerk ubiquitär und simultan erfolgt (Berridge und Waterhouse, 2003). Pharmakologische Studien weisen darauf hin, dass der $\alpha 2A$ -Rezeptor ein Hauptbestandteil der präsynaptischen Feedback-Regulation der Noradrenalinfreisetzung ist (Philipp und Hein, 2004). So ist der $\alpha 2A$ -Subtyp überwiegend in die präsynaptischen Regulation der Noradrenalinfreisetzung durch die sympathischen Neurone und der $\alpha 2C$ -Adrenozeptor essentiell in die Regulation der Adrenalinfreisetzung durch die Nebenniere involviert (Brede et al., 2003). Außerdem inhibieren $\alpha 2A$ - und $\alpha 2C$ -Adrenozeptor die Dopaminfreisetzung in den Basalganglien (Bucheler et al., 2002). Bei Mäusen konnte für $\alpha 2$ -Adrenozeptoren eine modulatorische Wirkung auf die neuronale Serotoninfreisetzung innerhalb des Hippokampus und Teilen der Großhirnrinde nachgewiesen werden (Scheibner et al., 2001). Zusätzlich sind $\alpha 2$ -Adrenozeptoren in die Modulation der Schmerzwahrnehmung (Fairbanks und Wilcox, 1999; Hunter et al., 1997; Stone et al., 1997), in die Vermittlung sedativer Effekte (Lakhani et al., 1997), regulatorisch innerhalb des kardiovaskulären Systems (Altman et al., 1999; Link et al.,

1996; MacMillan et al., 1996) und in die Hemmung der Prozessierung sensorischer Informationen (Scheinin et al., 2001) involviert.

Die β -adrenergen Rezeptorsubtypen sind auf Grund ihrer entscheidenden Effekte auf das kardiovaskuläre System (Chruscinski et al., 2001; Rohrer et al., 1996), auf metabolische Funktionen (Bachman et al., 2002; Chruscinski et al., 1999) und auf die glatte Muskulatur der Bronchien und des Uterus (Tanaka et al., 2005) weitgehend erforscht. In Gehirnen von Ratten wurde mit Hilfe von in-situ-Hybridisierung β 1-Adrenozeptor-mRNA in Bereichen des Thalamus, des zerebralen Kortex, der Formatio reticularis und der Epiphyse indentifiziert (Nicholas et al., 1993b). β 2-Adrenozeptor-mRNA konnte besonders in Regionen des piriformen Kortex, Hippokampus, Bulbus olfactorius, Thalamus und zerebellären Kortex verzeichnet werden (Nicholas et al., 1993b). Durch quantitative Autoradiographie wurde in Gehirnen von Ratten innerhalb der Amygdala die basolaterale Subregion als ein Bereich höchster β -Adrenozeptor-Dichte beschrieben (Rainbow et al., 1984). Auch in menschlichen post mortem Gehirnen wurde durch diese Methode eine ausgeprägte Verteilung von β -Adrenozeptoren, einschließlich innerhalb der Amygdala, nachgewiesen (Pazos et al., 1985). Eine hohe Dichte an β -Adrenozeptoren wurde zudem in Bereichen des Hippokampus, Kleinhirns, Thalamus, Mittelhirns, zerebralen Kortex und der Basalganglien beschrieben (Reznikoff et al., 1986). In der Studie von Abraham et al. (2008) wurde beobachtet, dass die Aktivierung der dicht verteilten β 1- und β 2-Adrenozeptoren in der basolateralen Amygdala der Ratte die exzitatorische synaptische Transmission zu fördern scheinen.

1.4 Die pharmakologische Manipulation des noradrenergen Systems

Durch die Entwicklung von Substanzen, die selektiv bestimmte Adrenozeptoren beeinflussen, besteht die Möglichkeit das noradrenerge System sehr spezifisch zu manipulieren. Diese gezielte Manipulation stellt eine Grundlage für die Erforschung der modulierenden Effekte von Noradrenalin auf höhere kognitive Vorgänge und auf die Prozessierung von Informationen dar. Für diese Zwecke wurde in zahlreichen Studien die Substanzklasse der β -Adrenozeptor-Antagonisten verwendet. Die Hauptindikationsgebiete von β -Adrenozeptor-Antagonisten liegen im Bereich der Inneren Medizin. Dort werden sie unter anderem bei arterieller Hypertonie,

koronarer Herzkrankheit, bestimmten Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und zur Reinfarktprophylaxe angewendet (Kornischka et al., 2007). Im neuropsychiatrischen Bereich ist der Einsatz von β -Adrenozeptor-Antagonisten im Wesentlichen bei bestimmten Angststörungen, essentiellen Tremor, lithium-induziertem Tremor, Akathisie, tardiven Dyskinesien, autoaggressiven Erregungszuständen, Entzugssymptomen und zur Migräneprophylaxe akzeptiert (Gleiter und Deckert, 1996; Kornischka et al., 2007). Zu dieser Substanzklasse zählt auch der nicht selektive β -Adrenozeptor-Antagonist Propranolol, der initial besonders in Hinblick auf seine hypotensive Wirkung untersucht wurde (Prichard und Gillam, 1964). Da die Lipophilie von β -Adrenozeptor-Antagonisten ein entscheidender Faktor für deren Distribution innerhalb des ZNS darstellt, ist es wichtig anzumerken, dass Propranolol eine lipophile Substanz ist (Drayer, 1987; Walle et al., 1988), welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und daher peripher als auch zentral wirken kann (Cruickshank et al., 1980; Neil-Dwyer, 1981). Das pharmakokinetische Profil von Propranolol ist durch eine rasche Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt, eine ausgeprägte Distribution in alle Kompartimente des Körpers, eine starke Plasmaeiweißbindung und eine extensive Metabolisierung durch die Leber gekennzeichnet (McAinsh und Cruickshank, 1990). Propranolol wird nach oraler Verabreichung beinahe vollständig absorbiert, zu 60-70% durch den first-pass-Effekt der Leber metabolisiert und ist zu 30-40% bioverfügbar (Routledge und Shand, 1979; Wood et al., 1978). Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 1-2 Stunden erreicht, und die Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Propranolol liegt bei ca. 3-6 Stunden (Borgstrom et al., 1981; Leahey et al., 1980; Mackichan et al., 1980; Routledge und Shand, 1979).

Des Weiteren existiert die Möglichkeit das noradrenerge System zu stimulieren. Für eine derartige Manipulation wurden in Studien der α 2-Adrenozeptor-Antagonist Yohimbin (O'Carroll et al., 1999; Southwick et al., 2002) oder der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin verwendet (Harmer et al., 2003; Harmer et al., 2004; Hurlemann et al., 2005; Hurlemann et al., 2007a; Kukulja et al., 2008; Norbury et al., 2007, 2008; Onur et al., 2009; Papps et al., 2002).

In vitro an der basolateralen Amygdala durchgeführte elektrophysiologische Studien zeigen, dass Noradrenalin die exzitatorische Neurotransmission über β -Adrenozeptoren steigert (Ferry et al., 1997; Gean et al., 1992; Huang et al., 1996) und inhibitorische Effekte über α 2-Rezeptoren hervorruft (Ferry et al., 1997). Quirarte et al. (1997) konnten durch die Mikroinfusion von verschiedenen β -Adrenozeptor-Antagonisten (Propranolol, Atenolol, Zinterol) in die

Amygdalae von Ratten beobachten, dass der gedächtnissteigernde Effekt einer systemischen oder intra-amygdaloiden Verabreichung von Glukokortikoiden ausblieb. Im Gegensatz dazu wurde innerhalb der Studie von Ferry und McGaugh (1999) durch die Mikroinfusion von Clenbuterol, einem selektiven β 2-Adrenozeptor-Agonisten, in die basolaterale Amygdala von Ratten deren Gedächtnisleistung verbessert. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass β -Adrenozeptoren eine entscheidende Funktion für die Entstehung der gedächtnismodulierenden Effekte der basolateralen Amygdala haben. Unter Verwendung des β 2-Adrenozeptor-Agonisten Clenbuterol, des α 1-Adrenozeptor-Antagonisten Prazosin und einem synthetischen cAMP-Analogon konnte des Weiteren gezeigt werden, dass α 1-Adrenozeptoren die β -Adrenozeptor-vermittelte cAMP-Bildung in der basolateralen Amygdala zu potenzieren scheinen (Ferry et al., 1999). Somit scheinen postsynaptische α 1-Adrenozeptoren indirekt über die Beeinflussung von β -Adrenozeptoren einen Einfluss auf die gedächtnismodulierenden Effekte von Noradrenalin in der basolateralen Amygdala zu haben. Buffalari und Grace (2007) gelang es in Versuchen an Ratten die aktivierenden Effekte einer Locus coeruleus Stimulation auf die Amygdala durch lokalen Einsatz von Noradrenalin über Iontophorese zu reproduzieren. Darüber hinaus konnten die exzitatorischen Effekte einer Locus coeruleus Stimulation durch den β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol teilweise geblockt werden (Buffalari und Grace, 2007).

In Studien an Menschen zeigte sich nach Verabreichung von Propranolol, einem nicht selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten, eine verminderte Gedächtnisleistung in Bezug auf emotionale Stimuli (Cahill et al., 1994; Hurlmann et al., 2005; Maheu et al., 2004; Reist et al., 2001; Strange et al., 2003; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 1998; van Stegeren et al., 2005). Die überwiegend periphere β -Adrenozeptor-Blockade durch den wasserlöslichen Wirkstoff Nadolol ergab in der Studie von van Stegeren et al. (1998) im Vergleich zu der Wirkung von Propranolol keine beeinträchtigenden Effekte auf das Gedächtnis. Ebenso wurde in Studien das Arbeitsgedächtnis nur durch Propranolol gestört und nicht durch andere β -Adrenozeptor-Antagonisten mit begrenzter zentraler Aktivität (Chamberlain et al., 2006; Müller et al., 2005). Van Stegeren et al. (2005) zeigten mittels fMRT-Bildgebung, dass die Aktivität der Amygdala mit der emotionalen Intensität der betrachteten Bilder innerhalb der Placebo-Bedingung ansteigt. Dieses gesteigerte Aktivierungsmuster der Amygdala auf emotionale Stimuli konnte durch Gabe von Propranolol vermindert werden (van Stegeren et al., 2005).

1.5 Ziel der Untersuchungen

Im Sinne eines generellen Detektors für relevante Stimuli (Haxby et al., 2002; Ousdal et al., 2008; Phan et al., 2004; Phelps, 2006; Sander et al., 2003) zeigt die Amygdala als Zeichen einer Prozessierung salienter Informationen während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke verstärkte neuronale Aktivität (Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006; Sergerie et al., 2008). Um zu erreichen, dass die wahrzunehmenden Gesichtsausdrücke für die Probanden möglichst natürliche Stimuli darstellen, wurden in dieser Studie anstelle von statischen Bildern Videosequenzen von neutralen, fröhlichen oder angsterfüllten Gesichtern präsentiert. Diese dynamische Präsentation erhöht die Gültigkeit und sozio-emotionale Bedeutung (Kamachi et al., 2001; Kilts et al., 2003; van der Gaag et al., 2007).

Da die Amygdala nicht eine einzige homogene Struktur darstellt, sondern aus mehreren getrennten Subregionen besteht (LeDoux, 2007), wurden in die ereigniskorrelierte fMRT-Bildgebung dieser Studie stereotaktisch probabilistische Karten der Amygdala und ihrer Subregionen integriert (Amunts et al., 2005; Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2007). Diese nicht-invasive Methode ermöglicht es die Charakteristik der intra-amygdalären Reaktion auf die verschiedenen emotionalen Stimuli funktionell zu differenzieren.

Unter Verwendung bildgebender Verfahren konnte bereits gezeigt werden, dass aus einer Konfrontation mit emotionalen Stimuli eine gesteigerte Amygdala-Aktivität resultiert und dass diese Aktivität abhängig von Noradrenalin ist (van Stegeren et al., 2005; van Stegeren, 2008). Um diesen Einfluss von Noradrenalin auf das Aktivitätsmuster der Amygdala zu erforschen, erfolgte die fMRT-Bildgebung unter zwei verschiedenen pharmakologischen Bedingungen. Alle 18 Probanden (9 weibliche und 9 männliche Probanden) nahmen an zwei Messungen teil, die mindestens eine Woche auseinander lagen. Zu jedem Messtermin erhielten die Probanden randomisiert und doppelverblindet zwei Stunden vor der fMRT-Messung entweder ein Placebo oder Propranolol (40 mg). Die lipophile Substanz Propranolol ist ein nicht selektiver β -Adrenozeptor-Antagonist (Drayer, 1987; Walle et al., 1988), der die Blut-Hirn-Schranke über-

winden kann und somit in der Lage ist auch zentral eine Modulation der Noradrenalin-Wirkung zu erzeugen (Cruickshank et al., 1980; Neil-Dwyer, 1981).

Auf diese Weise sollten folgende Fragen untersucht werden:

- a) Sprechen die Aktivitätsveränderungen der Amygdala auf die pharmakologische Modulation durch Propranolol in einer charakteristischen Weise an?
- b) Welche Subregionen der Amygdala sprechen auf die pharmakologische Modulation durch Propranolol an?
- c) Wirkt sich die Modulation durch Propranolol auf die verschiedenen Bedingungen (neutraler, fröhlicher oder angsterfüllter Gesichtsausdruck) unterschiedlich aus?

2 Probanden und Methoden

Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte fMRT-Studie wurde von August 2007 bis Januar 2008 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Einrichtungen der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vor. Bei der Durchführung wurde die revidierte Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes beachtet. Alle Probanden hatten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie sowie für die begleitenden Maßnahmen erklärt.

2.1 Probanden

2.1.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Aushänge, die eine Beschreibung der Studie und der Inklusionskriterien enthielten. Nach Kontaktaufnahme per Telefon oder E-Mail wurden alle Probanden über das Vorliegen von Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) befragt.

2.1.2 Das Probandenkollektiv

Die Studie wurde mit 18 Probanden (9 weibliche und 9 männliche) im Alter zwischen 19 und 33 Jahren durchgeführt ($24 \pm 3,45$ Jahre). Alle Teilnehmer wurden mit Hilfe des Edinburgh Händigkeit-Fragebogens (Oldfield, 1971) als Rechtshänder eingestuft. Im Verlauf der Datenerhebung traten insgesamt viermal technische Defekte bei der Demonstration des Paradigmas auf. Die Daten dieser vier Probanden (3 weibliche Probanden, 1 männlicher Proband) wurden vollständig verworfen. Als Ersatz durchliefen bereits rekrutierte Probanden das gesamte Experiment um die geplante Versuchspersonenanzahl von 18 Probanden beizubehalten.

2.1.3 Ausschlusskriterien der Studie

<u>Allgemeine Ausschlusskriterien</u>	<u>Spezielle Ausschlusskriterien für Propranolol</u>	<u>Ausschlusskriterien für fMRT</u>
Alter (< 18, > 35 Jahre)	Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Propranolol	Händigkeit
Deutschkenntnisse unter muttersprachlichem Niveau	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Brille (Kontaktlinsen möglich)
internistische Erkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Asthma, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Malignom)	Glaukom	Gegenwärtige Medikamenteneinnahme (ausgenommen orales Kontrazeptivum, Schilddrüsenhormone)
Neurologische Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Epilepsie)	Diabetes	Metallimplantate, Piercings, Tätowierungen
Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depression, Angststörung, Essstörungen, Psychose)	Psoriasis	Herzschrittmacher oder andere Stimulationsgeräte
Alkoholkonsum (vergangener / gegenwärtiger Missbrauch oder Abhängigkeit)	Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Implantiertes Infusionsgerät oder Medikamentenpumpe
Drogenkonsum (vergangener / gegenwärtiger Missbrauch oder Abhängigkeit)	Myasthenia gravis	Spirale
Allergien (starke Überempfindlichkeitsreaktionen und Desensibilisierungstherapie)	Starke allergische Reaktionen / Desensibilisierung	Klaustrophobie
Probandinnen im gebärfähigen Alter ohne sichere Verhütungsmaßnahmen	Asthma	Kreislauf- oder Atembeschwerden (arterielle Hypertonie, Asthma)
Sonstige Erkrankungen	Krampfanfälle	Rücken- oder Nackenbeschwerden
Gegenwärtige Medikamenteneinnahme (ausgenommen orales Kontrazeptivum, Schilddrüsenhormone)	Harnretention	
Schwangerschaft / Stillzeit	Prostatavergrößerung	
fehlende rechtswirksame Einverständniserklärung, nicht geschäftsfähige Personen und Personen in behördlicher oder gerichtlicher Verwahrung	Gegenwärtige Medikamenteneinnahme (ausgenommen orales Kontrazeptivum, Schilddrüsenhormone)	

Tabelle 1: Ausschlusskriterien der Studie

2.1.4 Einschlusskriterien der Studie

Gesucht wurden Personen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren ohne vorbekannte neurologische, internistische oder psychiatrische Erkrankungen. Des Weiteren sollte während des Zeitraumes des Experimentes keine Medikamenteneinnahme bestehen.

2.2 Studiendesign

18 Probanden (9 Frauen, 9 Männer) nahmen unter zwei verschiedenen pharmakologischen Bedingungen (Placebo, Propranolol) an einem ereigniskorrelierten fMRT-Experiment teil. Während der fMRT-Messungen wurden den Probanden Videosequenzen von neutralen, fröhlichen oder angsterfüllten Gesichtern präsentiert.

2.2.1 Studienablauf

Vor der Teilnahme an der Studie wurden die Probanden hinsichtlich des Vorliegens etwaiger Ausschlusskriterien für die Einnahme von Propranolol befragt (siehe Tabelle 1). Die Probanden wurden über mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes und über Hintergrund und Ablauf der Studie informiert. Alle Probanden nahmen an zwei Messungen teil, die mindestens eine Woche auseinander lagen. Sie waren angehalten am Vorabend der Untersuchung weder Koffein noch Alkohol zu konsumieren und auf ausreichend Schlaf zu achten. Zu jedem Messtermin erhielten sie entweder ein Placebo oder Propranolol (40 mg). Die Medikamenteneinnahme erfolgte doppelt-verblindet jeweils zwei Stunden vor der fMRT-Messung, um eine maximale Plasmakonzentration zu gewährleisten (Mackichan et al., 1980). Vor der Medikamentengabe wurden der Blutdruck nach Riva-Rocci, der Puls sowie das subjektive Befinden mit Hilfe der Befindlichkeits-Skala (von Zerssen, 1975) und der Beschwerden-Liste (von Zerssen, 1976) erfasst. Außerdem wurde unter Verwendung des Beck-Depressions-Inventars (BDI, deutsche Version, Cut-Off: 14 Punkte) (Beck et al., 1995) das Vorliegen einer Depression ausgeschlossen. Anschließend wurden mit den Probanden eine Reihe von neuropsychologischen Tests durchgeführt (siehe Tabelle 2). Vor der fMRT-Messung erfolgte erneut eine Kontrolle

von Blutdruck, Puls und subjektivem Befinden. Sofern die Probanden eine Sehschwäche aufwiesen, wurde diese korrigiert. Anschließend wurde der Proband in den Kernspintomographen gelegt. Die Instruktion lautete: „Sie werden nun eine Reihe neutraler und emotionaler Gesichter sehen. Lassen Sie die Emotionen auf sich wirken und versuchen Sie mitzuschwingen. Geben Sie zusätzlich bei jedem Gesicht an, ob es sich um ein weibliches oder ein männliches Gesicht handelt. Drücken Sie mit dem linken Zeigefinger, wenn das Gesicht weiblich ist, und drücken Sie mit dem rechten Zeigefinger, wenn das Gesicht männlich ist.“ Die fMRT-Messung dauerte jeweils ca. 25 Minuten. Während der Messung wurden die Reaktionszeiten für die Angabe des Geschlechtes der gezeigten Person aufgezeichnet. Bei einem der zwei Messtermine wurde zusätzlich eine anatomische Aufnahme des Gehirns erstellt. Nach jeder fMRT Messung wurden erneut Blutdruck und Puls kontrolliert, die Befindlichkeits-Skala (von Zerssen, 1975) und Beschwerden-Liste (von Zerssen, 1976) ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte nach jedem Messtermin eine venöse Blutentnahme, um den jeweiligen Propranolol Serum-Spiegel mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) bestimmen zu können.

2.2.2 Neuropsychologische Tests und erfasste neuropsychologische Parameter

<u>Neuropsychologische Tests</u>	<u>Neuropsychologische Parameter</u>
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B Version B) (Lehrl, 2005)	Verbale Intelligenz
Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test (FEEST) (Young et al., 2002)	Fähigkeit zur Diskrimination emotionaler Gesichtsausdrücke
Edinburgh-Handedness-Inventory (EHI, German version) (Oldfield, 1971)	Händigkeit
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al., 2001)	Gedächtnisleistung: - Arbeitsgedächtnis - Lerngeschwindigkeit - kurzzeitiges freies Erinnern - langfristiges freies Erinnern - langfristiges Wiedererkennen
Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, Untertest Zahlen nachsprechen (HAWIE-R) (Tewes, 1994)	Arbeitsgedächtnis
NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI, German version) (Borkenau und Ostendorf, 1993)	Persönlichkeitsdimensionen der Big Five (nach Costa & McCrae)
Mini International Neuropsychiatric Interview (German version 5.0.0) (Ackenheil et al., 1999)	Strukturiertes Screening zum Vorliegen psychiatrischer Störungen

Tabelle 2: Neuropsychologische Tests und erfasste neuropsychologische Parameter

2.2.3 Stimulusmaterial

Es wurde das Stimulusmaterial aus der Studie von van der Gaag et al. (2007) verwendet, das aus drei Sekunden langen Videosequenzen besteht, die neutrale, fröhliche und angsterfüllte Gesichtsausdrücke von 10 verschiedenen Individuen (5 weibliche, 5 männliche professionelle Schauspieler) zeigten. Jede Sequenz zeigte erst ein statisches neutrales Gesicht, das nach einer Sekunde den entsprechenden emotionalen Ausdruck annahm. Der fröhliche Gesichtsausdruck bestand aus einem spontanen durch einen Witz hervorgerufenen Lachen. Für den angsterfüllten Gesichtsausdruck wurden die Schauspieler instruiert, einen prototypischen Ausdruck von Angst zu zeigen. Der neutrale Gesichtsausdruck bestand aus dem Aufblasen der Wangen. Jedes der Videos wurde im Verlauf einer Messung dreimal präsentiert. Die Videos wurden in kurzen Blöcken mit einer Dauer von drei Sekunden und einem randomisierten Interstimulus-Intervall von mindestens 7800 ms bis maximal 18600 ms Dauer in Schritten von 600 ms mit Hilfe der Software Presentation 12 (Neurobehavioral Systems Incorporated, Albany, Kalifornien, USA) über Flüssigkristall-Displays in einer Videobrille präsentiert. Zwischen den Sequenzen wurde ein Fixationskreuz gezeigt.

2.2.4 Datenakquisition

Es wurden bei jeder Messung auf einem Siemens Avanto (1,5 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) 550 funktionelle Bilder aufgenommen, die besonders differenziert Aktivierungen in der Region der Amygdala erfassen sollten. Als EPI (echo planar imaging) Messequenz wurde eine GRAPPA-Sequenz (generalized autocalibrating partially parallel acquisitions) verwendet. Hierbei handelt es sich um einen von Siemens entwickelten Rekonstruktionsalgorithmus bei der Parallelbildgebung, der bei gleichbleibender Bildauflösung die Messzeit verkürzt. Diese GRAPPA-Sequenz bestand aus 39 aufsteigenden Schichten mit einer Schichtdicke von 1,8 mm und einem 50%igen Abstand, die an den anterioren und den posterioren Kommissurenfasern (AC – PC) ausgerichtet wurden. Das „field of view“ (FoV) betrug 192 mm, der Flipwinkel 88 °, die „time of repetition“ (TR) war 2700 ms und die „time to echo“ (TE) war 40 ms. Die effektive Voxelgröße betrug demnach 3,0 x 3,0 x 1.8 mm. Zusätzlich zu den funktionellen Aufnahmen wurde bei einer der drei Messungen bei jedem Probanden eine hochauflösende T1-gewichtete anatomische Aufnahme gemacht. Die Sequenzparameter dieser

T1-Messung waren wie folgt: Schichtdicke 1mm, Abstand 50%, 160 Schichten, Ausrichtung AC – PC, TR = 1660 ms, TE = 3.93 ms, FoV = 256 mm, Flipwinkel 15°.

2.2.5 Auswertung der Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten wurden mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung auf beiden Faktoren ausgewertet (1. Faktor: Bedingung; 2. Faktor: Medikation). Signifikante Haupteffekte und Interaktionen wurden post hoc mit Bonferroni-korrigierten T-Tests analysiert.

2.2.6 Auswertung der fMRT-Daten

Die ersten fünf Aufnahmen der 550 funktionellen Bilder wurden verworfen. Die verbleibenden 545 Bilder wurden mit Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) auf folgende Weise für die statistische Auswertung vorverarbeitet: Zunächst erfolgte eine affine Transformation, um die Zeitreihe gegen Kopfbewegungen zu korrigieren. Alle registrierten Bewegungen lagen unter 3mm. Für die Bewegungskorrektur wurden erst alle Bilder am ersten Bild der Zeitreihe ausgerichtet und anschließend die Bilder am durchschnittlichen Bild aus dem ersten Verarbeitungsschritt anhand der sechs heraus gerechneten Bewegungsparameter orientiert. Nach der Bewegungskorrektur wurde ein mittleres EPI Bild für jeden Probanden errechnet und anhand des „MNI single subject template“ von SPM5 mit Hilfe der „unified segmentation“-Funktion von SPM5 räumlich normalisiert. Anschließend wurde dieser Normalisierungsalgorithmus auf alle individuellen EPI Bilder und die T1-gewichtete anatomische Aufnahme angewendet. Zuvor wurde die T1-Aufnahme mit dem mittleren bewegungskorrigierten Bild koregistriert. Zum Abschluss der Vorverarbeitung wurden die normalisierten Bilder mit einem Gauss-Kernel mit einer Halbwertsbreite von 8mm räumlich geglättet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells aus SPM5. Jede experimentelle Bedingung („fröhlich“, „neutral“, „angsterfüllt“) und die sechs Bewegungsparameter wurden mittels einer Boxcar-Funktion modelliert und mit der kanoni-

schen hämodynamischen Antwortfunktion und ihrer ersten zeitlichen Ableitung gefaltet. Niedrig frequente Signalveränderungen unter 128 Sekunden wurden herausgefiltert. Für jedes Voxel wurden anschließend die Parameterschätzer mit der Methode der gewichteten kleinsten Quadrate berechnet. Anschließend wurden für jeden Probanden Kontrastbilder für jede experimentelle Bedingung berechnet. Diese Kontrastbilder wurden dann in die Gruppenanalyse aufgenommen und eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung auf beiden Faktoren (Faktor 1: Bedingung (fröhlich, neutral, angst erfüllt); Faktor 2: Medikament (Placebo, Propranolol) mit einem Modell zufälliger Effekte („random effects model“) berechnet.

Um die „relative Signalveränderung“ zu erhalten, wurden die Aktivierungen, welche durch die Präsentation der emotionalen Gesichtsausdrücke hervorgerufen wurden, zu der sog. impliziten Baseline in Relation gesetzt. Die implizite Baseline wurde über die Phasen der fMRT-Messung definiert, in denen keine Präsentation von Gesichtsausdrücken erfolgte (Phasen zwischen den Präsentationen der emotionalen Gesichtsausdrücke, Anfang der Messung, Ende der Messung). Es wurden zytoarchitektonische probabilistische Karten verwendet, welche von zehn menschlichen post-mortem Gehirnen durch histologische Analysen abgeleitet wurden (Amunts et al., 2005). Diese gewährleisten bei Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung die mikrostrukturelle Lokalisation und Abgrenzung von Gehirnstrukturen, die nur mikroskopisch exakt bestimmt werden können. Die Positionen und Ausdehnungen von Amygdala, Hippokampus und dem entorhinalen Kortex wurden dreidimensional rekonstruiert und in das MNI-Referenz-Gehirn transferiert (Amunts et al., 2005). Dies erlaubt die stereotaktische Position als auch die interindividuelle Variabilität dieser Gehirnstrukturen zu berücksichtigen. Die Integration dieser dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten in Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung wurde durch eine auf MATLAB (MATLAB 7, The MathWorks Incorporated, Natick, Massachusetts, USA) basierende Software für das Programm SPM (SPM 5, Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) ermöglicht (Eickhoff et al., 2005). Die linke und rechte Amygdala wurden inklusive ihrer superfiziellen, basolateralen und zentromedialen Subregionen als regions-of-interest (ROIs) definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der neuropsychologischen Tests

Jeder Proband durchlief während dieser Studie eine Reihe von neuropsychologischen Tests. Dabei diente der Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (siehe Tabelle 3) dazu die Probandengruppe hinsichtlich ihres allgemeinen und verbalen Intelligenzniveaus zu charakterisieren (Lehrl, 2005). Die Fähigkeit zur Diskrimination emotionaler Gesichtsausdrücke wurde mittels FEEST (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test, siehe Tabelle 4) überprüft (Young et al., 2002). Die Gedächtnisleistungsfähigkeit der Probandengruppe wurde durch den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (siehe Tabelle 5) hinsichtlich Arbeitsgedächtnis, Lerngeschwindigkeit, kurzzeitiges freies Erinnern, langfristiges Erinnern und langfristiges Wiedererkennen charakterisiert (Helmstaedter et al., 2001). Unter Verwendung des Edinburgh-Handedness-Inventory (siehe Tabelle 6) wurde ein mittlerer Lateralitäts-Quotient von $84,02 \pm 13,97$ ermittelt und somit alle Probanden als Rechtshänder eingestuft (Oldfield, 1971). Zusätzlich wurden eventuelle Störungen des Arbeitsgedächtnisses durch einen Untertest des HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, siehe Tabelle 7) ausgeschlossen (Tewes, 1994). In Tabelle 8 sind die Ergebnisse des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars (NEO-FFI) dargestellt, welche die Ausprägungen der fünf Persönlichkeitsdimensionen nach Costa und McCrae zur Erfassung der allgemeinen Persönlichkeitsstruktur beschreiben (Borkenau und Ostendorf, 1993). Insgesamt lieferte die Auswertung der neuropsychologischen Tests bei keinem der Probanden Ergebnisse, die einen Ausschluss von der Studie bedeutet hätten.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest:

Parameter	möglicher Maximalwert	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl richtig erkannter Wörter	37	31,72	3,77

Tabelle 3: Ergebnisse Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests

Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test:

Parameter	möglicher Maximalwert	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl richtig erkannt- ter fröhlicher Gesichter	9	7,89	0,32
Anzahl richtig erkannt- ter trauriger Gesichter	9	6,00	1,24
Anzahl richtig erkannt- ter ekelerfüllter Gesichter	9	5,00	1,78
Anzahl richtig erkannt- ter angsterfüllter Gesichter	9	5,83	1,65
Anzahl richtig erkannt- ter ärgerlicher Gesichter	9	7,22	0,55
Anzahl richtig erkannt- ter überraschter Gesichter	9	6,78	1,56

Tabelle 4: Ergebnisse Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test**Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest:**

Parameter	möglicher Maximalwert	Mittelwert	Standardabweichung
Reproduktion nach Durchgang 1	15	9,39	2,06
Reproduktion nach Durchgang 5	15	14,67	0,49
Summe Durchgang 1 bis Durchgang 5	75	63,72	6,29
Reproduktion nach kurzer Verzögerung	15	13,17	2,01
Reproduktion nach langer Verzögerung	15	13,83	1,54
Anzahl richtig erkannt- ter Wörter von Liste 1	15	14,33	0,97
Anzahl richtig erkannt- ter Wörter von Liste 1 geteilt durch Anzahl fälschlich von Liste 1 benannte Wörter	15	13,83	1,89

Tabelle 5: Ergebnisse Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Edinburgh-Handedness-Inventory:

mögliche Maximalwerte	Mittelwert	Standardabweichung
-100 bis +100 (negative Werte zeigen Dominanz der linken Hand; positive Werte zeigen Dominanz der rechten Hand)	+84,02	13,97

Tabelle 6: Ergebnisse Edinburgh-Handedness-Inventory**Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, Untertest Zahlen nachsprechen:**

Parameter	möglicher Maximalwert	Mittelwert	Standardabweichung
Anzahl richtiger Zahlen vorwärts nachgesprochen	14	9,5	2,33
Anzahl richtiger Zahlen rückwärts nachgesprochen	14	8,72	2,52
Anzahl richtig nachgesprochener Zahlen insgesamt	28	18,22	4,29

Tabelle 7: Ergebnisse Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, Zahlen-Untertest**NEO-Fünf-Faktoren-Inventar:**

Parameter	Mittelwert aus Testhandbuch N=2112	Standardabweichung aus Testhandbuch N=2112	Mittelwert-Ergebnis der Probanden N=18	Standardabweichungs-Ergebnis der Probanden N=18
Neurotizismus	1,84	0,7	1,15	0,30
Extraversion	2,36	0,57	2,89	0,48
Offenheit für Erfahrung	2,71	0,52	2,82	0,45
Verträglichkeit	2,44	0,49	2,68	0,41
Gewissenhaftigkeit	2,53	0,63	2,81	0,37

Tabelle 8: Ergebnisse NEO-Fünf-Faktoren-Inventar

3.2 *Propranolol Serum-Spiegel*

Im Anschluss an die funktionelle Bildgebung mittels MRT erfolgte bei den 18 gesunden Probanden eine venöse Blutentnahme, um den jeweiligen Serum-Spiegel von Propranolol mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) zu bestimmen (siehe Tabelle 9).

Der mittlere Serum-Spiegel von Propranolol lag bei 39,22 ng/ml.

Probanden-ID	Propranolol Serum-Spiegel (in ng/ml)
M01	20
M02	19
M03	21
M04	23
M05	24
M07	11
M08	60
M09	66
M21	7
F01	85
F02	77
F05	150
F06	30
F07	24
F09	16
F21	40
F22	19
F23	14

Tabelle 9: Propranolol Serum-Spiegel in ng/ml

ID = Identifikationsbezeichnung; M = männlicher Proband; F = weibliche Probandin

3.3 Ergebnisse der Reaktionszeiten

Die zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung auf den beiden Faktoren „Bedingung“ und „Medikation“ ergab weder signifikante Haupteffekte (Bedingung: F-Wert (1, 34) = 0.894, p-Wert = 0.418; Medikation: F-Wert (1, 17) = 0.750, p-Wert = 0.399) noch eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (F-Wert (1, 34) = 0.997, p-Wert = 0.379).

Probanden-ID	PLC + FG	PLC + NG	PLC + AG	PRO + FG	PRO + NG	PRO + AG
M01	1133,6	841,1	1213,9	1270,5	857,1	1162,6
M02	887,8	891,0	900,5	999,0	999,0	999,0
M03	2794,5	2884,3	2866,6	3149,9	3070,4	3097,5
M04	1654,8	1986,2	1569,0	1691,9	2000,4	2035,9
M05	2083,2	2175,9	1992,9	1306,7	1383,7	1329,5
M07	1467,3	1337,7	1488,7	1208,2	1215,6	1233,2
M08	1300,8	1581,3	1352,6	1174,2	1227,4	1044,6
M09	970,6	933,9	884,4	761,8	888,8	793,2
M21	1457,0	1949,6	1618,1	1382,0	1551,1	1638,8
F01	955,3	973,6	922,9	1081,7	956,3	967,4
F02	1332,5	1248,3	1232,8	1388,9	1452,6	1608,8
F05	825,7	836,8	939,6	1357,9	1612,1	1375,2
F06	827,0	948,7	842,8	862,8	828,6	815,2
F07	858,2	840,4	864,7	995,6	1014,8	901,8
F09	795,5	821,5	750,1	1208,2	1215,6	1233,2
F21	1794,1	1687,3	1747,5	1856,8	1694,2	1989,0
F22	849,9	856,2	871,6	995,9	1078,5	990,4
F23	1058,8	1208,4	1008,3	1462,6	1544,0	1455,4
Mittelwert	1280,4	1333,5	1281,5	1341,9	1366,1	1370,6
Standard- abweichung	534,0	593,3	538,3	527,8	536,8	565,6
Standardfehler	125,9	139,9	126,9	124,4	126,5	133,3
	PLC alle Bedingungen			PRO alle Bedingungen		
Mittelwert	1298,4			1359,5		
Standard- abweichung	545,9			533,4		
Standardfehler	74,3			72,6		

Tabelle 10: Ergebnisse der Reaktionszeiten in ms
 ID = Identifikationsbezeichnung; M = männlicher Proband; F = weibliche Probandin;
 PLC = Placebo als Medikation; PRO = Propranolol als Medikation;
 FG = fröhlicher Gesichtsausdruck; NG = neutraler Gesichtsausdruck;
 AG = angsterfüllter Gesichtsausdruck

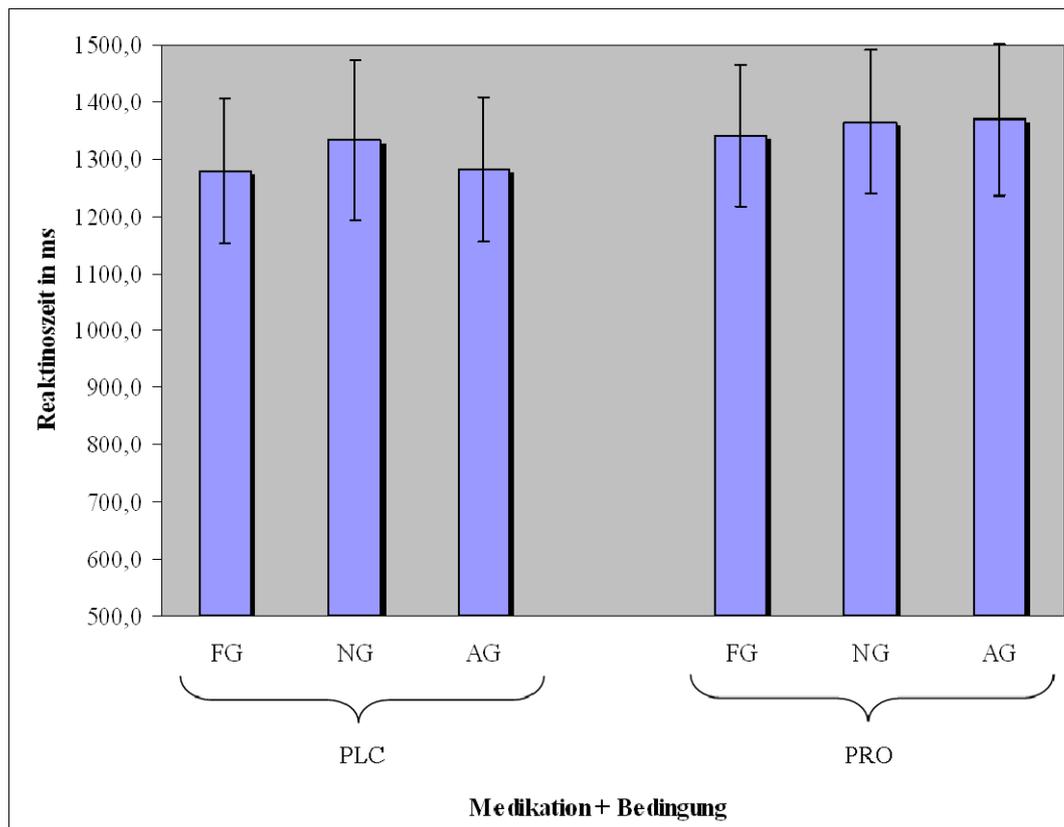


Abbildung 1: Ergebnisse der Reaktionszeiten in ms (Mittelwert \pm Standardabweichung)
 FG = fröhlicher Gesichtsausdruck; NG = neutraler Gesichtsausdruck;
 AG = angsterfüllter Gesichtsausdruck;
 PLC = Placebo als Medikation; PRO = Propranolol als Medikation

3.4 Ergebnisse der Ganzhirnanalyse

In der Ganzhirnanalyse (siehe Tabelle 11 und Abbildung 2) sind die Gehirnregionen verzeichnet, die unter Placebo relativ zu Propranolol eine signifikant höhere Aktivierung zeigten. Die Koordinaten der aktivierten Voxel (Schwellenwert: Anzahl der Voxel $>$ 10) sind nach dem Montreal Neurological Institute (MNI) angegeben. Neben der Aktivierung der Amygdala zeigte die Ganzhirnanalyse Aktivierungen von Gehirnregionen, die in charakteristischer Weise an der Wahrnehmung und Prozessierung von emotionalen Gesichtsausdrücken beteiligt sind. So traten unter anderem Aktivierungen des Fusiformen Gyrus bilateral und unter mehreren MNI-Koordinaten auf.

Region	Seite	k	MNI: x	MNI: y	MNI: z	T
Fusiformer Gyrus	L	109	-34	-30	-28	4.45
Fusiformer Gyrus	L	108	-42	-78	-16	4.40
Lingualer Gyrus	R	76	18	-68	-6	4.30
Mittlerer Zingulärer Kortex	R	29	14	34	34	4.26
Mittlerer Okzipitaler Gyrus	L	96	-36	-92	-2	4.14
Zerebellum	R	43	30	-74	-30	4.11
Zerebellum	L	85	-30	-54	-20	4.05
Fusiformer Gyrus	R	37	30	-42	-10	3.90
Mittlerer Frontaler Gyrus	R	28	36	42	26	3.82
Fusiformer Gyrus	L	37	-28	-58	6	3.81
Kalkariner Gyrus (BA 17/18)	R	30	10	-72	6	3.79
Amygdala / Hippokampus	L	42	-28	-14	-16	3.75
Fusiformer Gyrus	R	66	44	-64	-18	3.74
Mittlerer Okzipitaler Gyrus	R	14	32	-88	28	3.72
Kaudatum	R	26	14	8	-12	3.65
Kaudatum	L	16	-12	26	-4	3.59
Zerebellum	L	14	-10	-60	-20	3.58
Schläfenlappenpol	R	10	48	18	-28	3.51
Superiorer Medialer Frontaler Gyrus	R	19	14	46	0	3.48
Superiorer Okzipitaler Gyrus	L	19	-18	-94	24	3.47

Tabelle 11: Ergebnisse der Ganzhirnanalyse (alle Bedingungen) PLC relativ zu PRO
k = Anzahl der Voxel (Schwellenwert: Anzahl der Voxel > 10);
MNI = Montreal Neurological Institute Koordinaten (x; y; z);
T = T-Wert; L= linke Hemisphäre; R = rechte Hemisphäre; BA = Brodmann-Areale

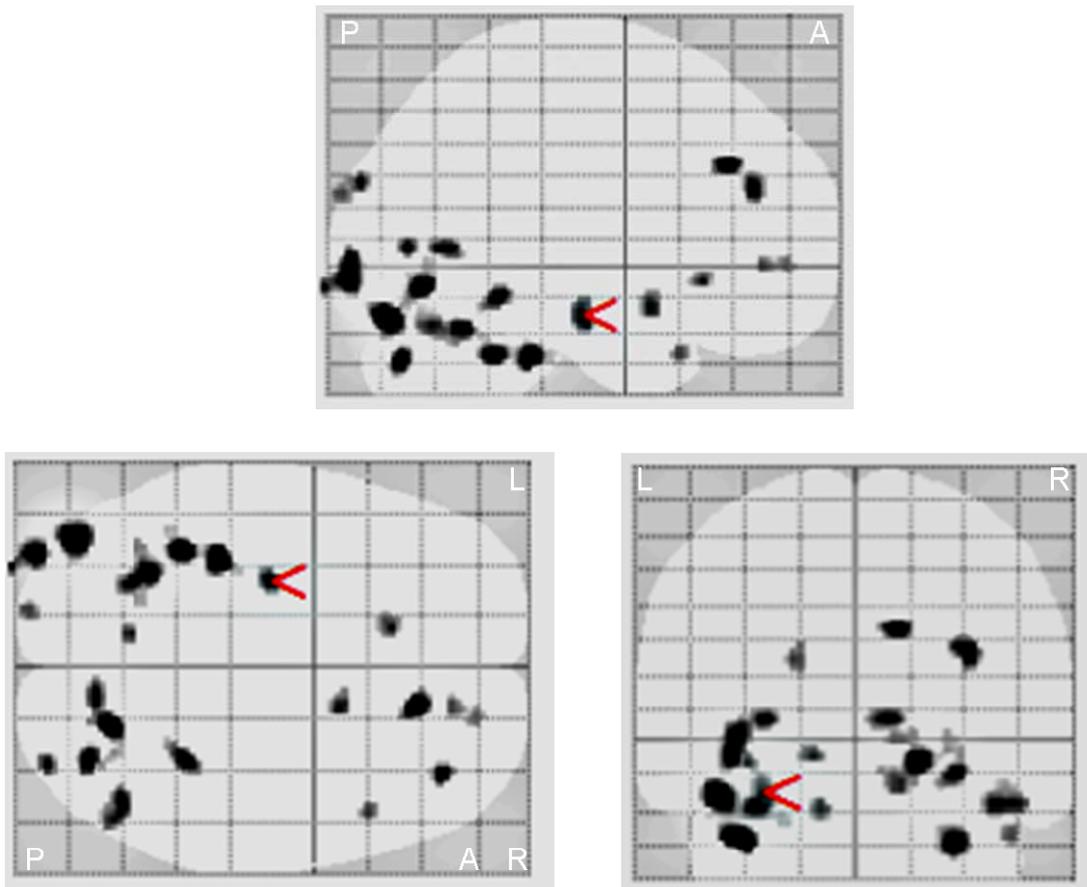


Abbildung 2: Aktivierungen in der Ganzhirnanalyse: Placebo relativ zu Propranolol

< = Amygdala; A = anterior; P = posterior; L = links; R= rechts

3.5 Aktivierung der Amygdala: Placebo relativ zu Propranolol

Auf Abbildung 3 ist die Aktivierung der linken Amygdala unter Placebo relativ zu Propranolol verzeichnet. Die linke und die rechte Amygdala waren inklusive ihrer superfiziellen, basolateralen und zentromedialen Subregionen als regions-of-interest (ROI) definiert worden. In frontaler, horizontaler und sagittaler Schnittdarstellung ist die basolaterale Subregion der linken Amygdala unter den MNI-Koordinaten $x = -28$, $y = -12$, $z = -10$ dargestellt. Sowohl im Schnittbild als auch in der jeweiligen Vergrößerung ist die Aktivierung in der basolateralen Subregion der linken Amygdala rot eingefärbt, da dort die Amygdala-Antworten auf alle Arten von Gesichtsausdrücken unter der Medikation Propranolol im Vergleich zu Placebo vermindert wurden.

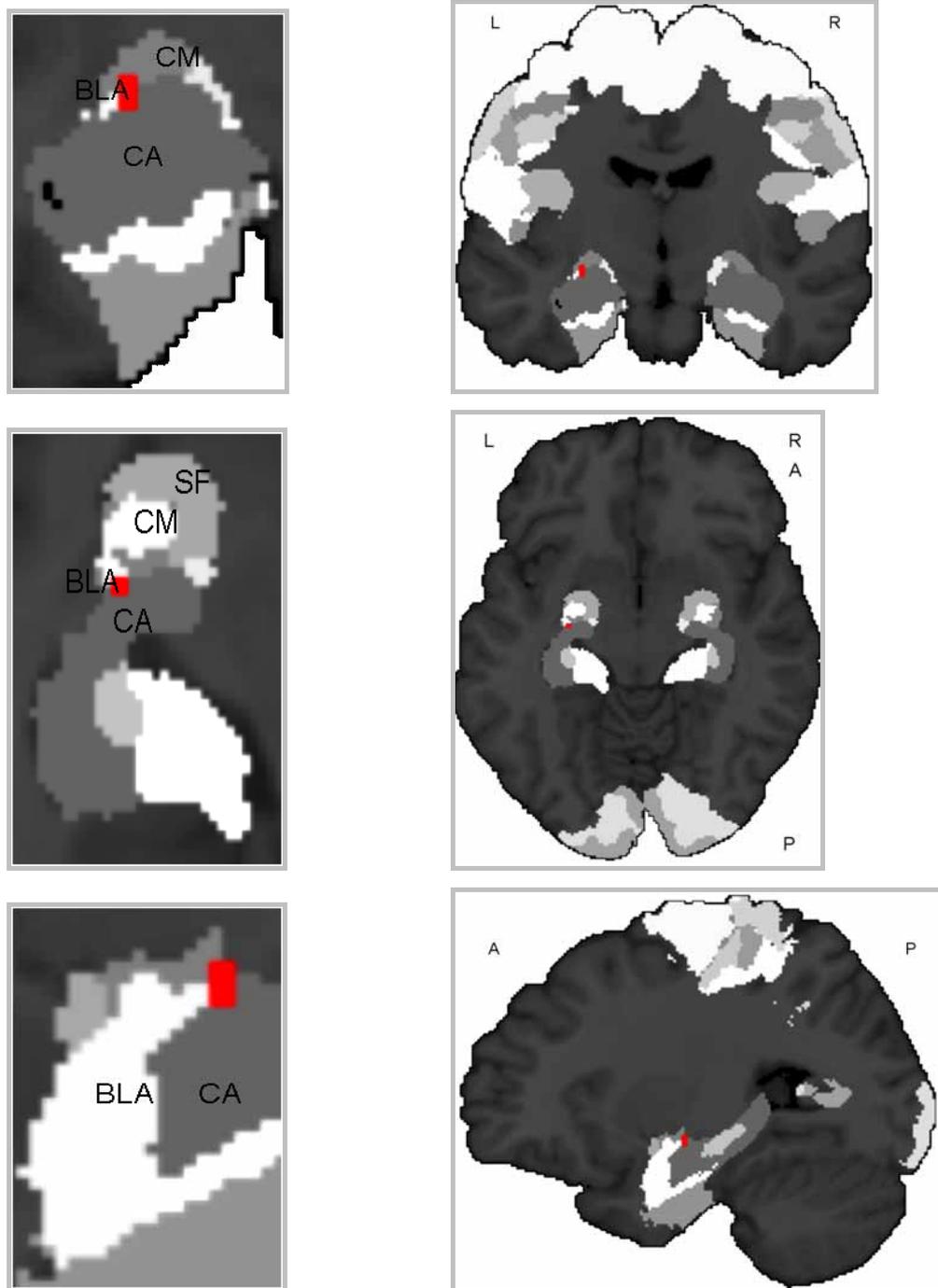


Abbildung 3: Aktivierung der Amygdala: PLC relativ zu PRO (alle Bedingungen)
 MNI-Koordinaten: $x = -28$, $y = -12$, $z = -10$; korrigierte multiple Tests 0,05 (FWE = Familywise Error Rate); BLA = basolaterale Subregion der Amygdala; CM = zentromediale Subregion der Amygdala; SF = superfizielle Subregion der Amygdala; CA = Ammonshorn (Hippokampus); A = anterior; P = posterior; L = links; R = rechts

3.6 Relative Signalveränderungen der Amygdala unter den einzelnen Bedingungen und Medikationen

Das Diagramm in Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der relativen Signalveränderungen (siehe 2.2.6) unter den einzelnen Bedingungen (angsterfüllter Gesichtsausdruck, neutraler Gesichtsausdruck, fröhlicher Gesichtsausdruck) und unter den verschiedenen Medikationen (Placebo, Propranolol). Für das Diagramm in Abbildung 5 wurden die Ergebnisse der relativen Signalveränderungen aller drei Bedingungen zusammengefasst und der Vergleich der Medikationen Placebo bzw. Propranolol dargestellt.

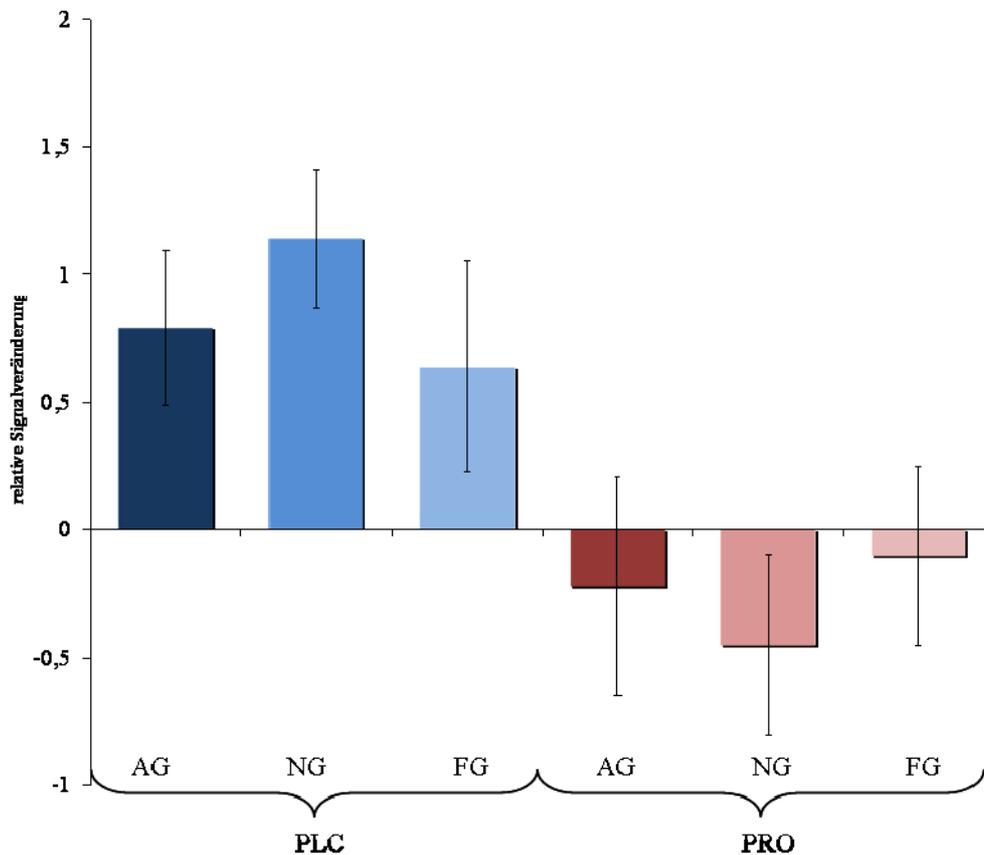


Abbildung 4: Ergebnisse der rel. Signalveränderungen (Mittelwert \pm Standardabweichung) unter den einzelnen Bedingungen und Medikationen
 PLC = Placebo; PRO = Propranolol; AG = angsterfüllter Gesichtsausdruck;
 NG = neutraler Gesichtsausdruck; FG = fröhlicher Gesichtsausdruck

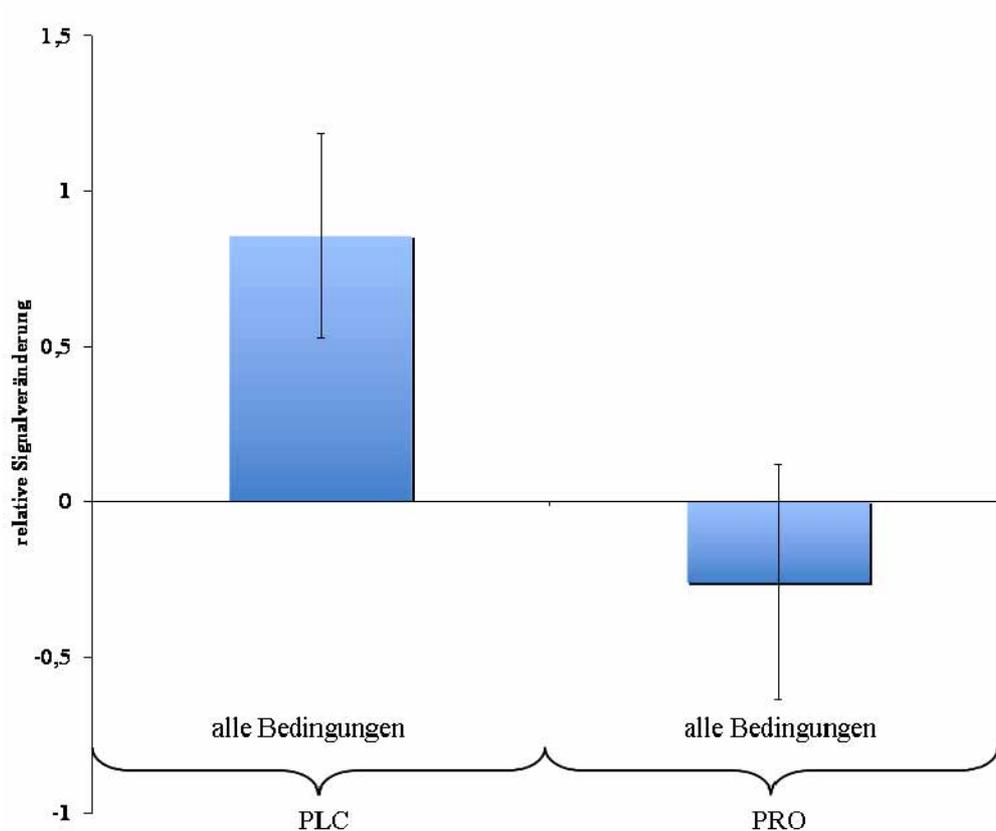


Abbildung 5: Ergebnisse der rel. Signalveränderungen (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei Placebo (PLC) bzw. Propranolol (PRO) als Medikation und unter allen zusammengefassten Bedingungen (AG, NG, FG); AG = angsterfüllter Gesichtsausdruck; NG = neutraler Gesichtsausdruck; FG = fröhlicher Gesichtsausdruck

3.7 Relative Signalveränderungen der Amygdala und des primär visuellen Kortex unter den verschiedenen Medikationen

In dieser Studie wurden den Probanden Videosequenzen von Gesichtsausdrücken präsentiert. Aufgrund dieser visuellen Stimulation zeigte der primär visuelle Kortex ein charakteristisches Aktivierungsmuster. Um auszuschließen, dass sich unter der Verabreichung von Propranolol globale Effekte, unter anderem im Sinne einer veränderten Hämodynamik, auf das Gehirn ausgewirkt haben, wurde eine Analyse des primär visuellen Kortex durchgeführt. In den Abbildungen 6 bis 8 sind sowohl die relativen Signalveränderungen (siehe 2.2.6) der Amygdala als auch des linken und rechten primär visuellen Kortex unter den verschiedenen Medikationen

verzeichnet. Die Darstellung zeigt den Verlauf ab dem Beginn der Stimulus-Präsentation bis zu dem Ende der hämodynamischen Antwortfunktion. Hieraus ist ersichtlich, dass Propranolol weder die Amplituden noch die Latenzen von Maxima und Minima der hämodynamischen Antwortfunktion des primär visuellen Kortex beeinflusst hat.

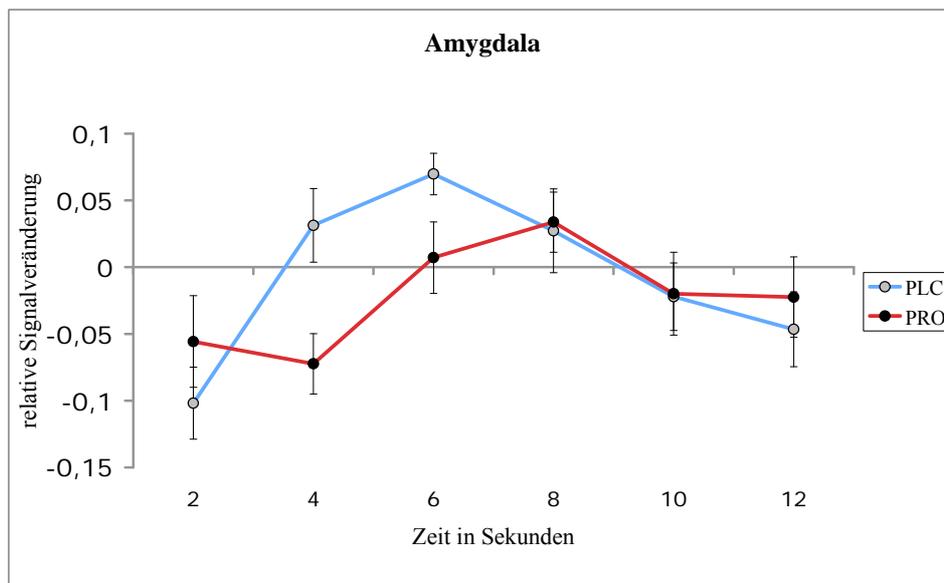


Abbildung 6: Relative Signalveränderungen der Amygdala unter Placebo und Propranolol

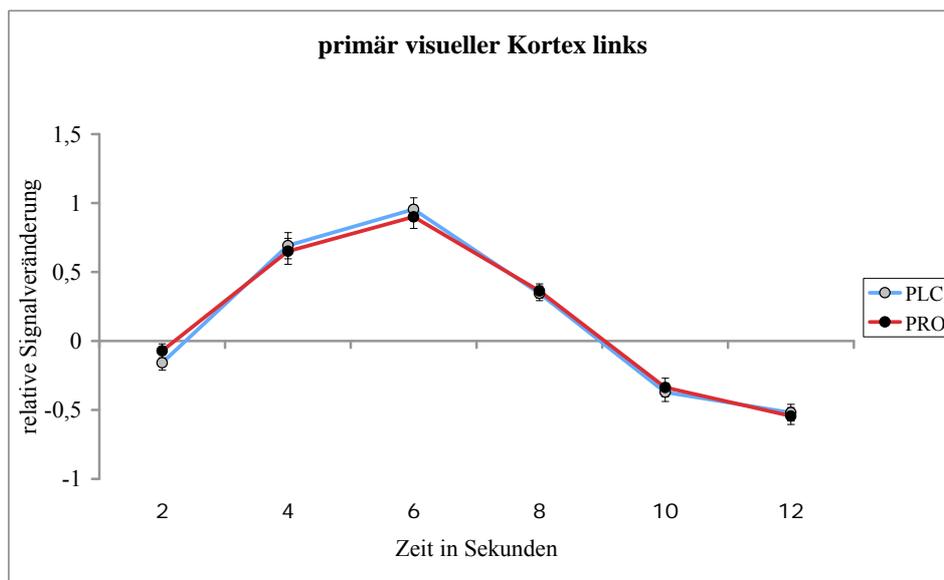


Abbildung 7: Rel. Signalveränd. des linken primär visuellen Kortex unter PLC und PRO

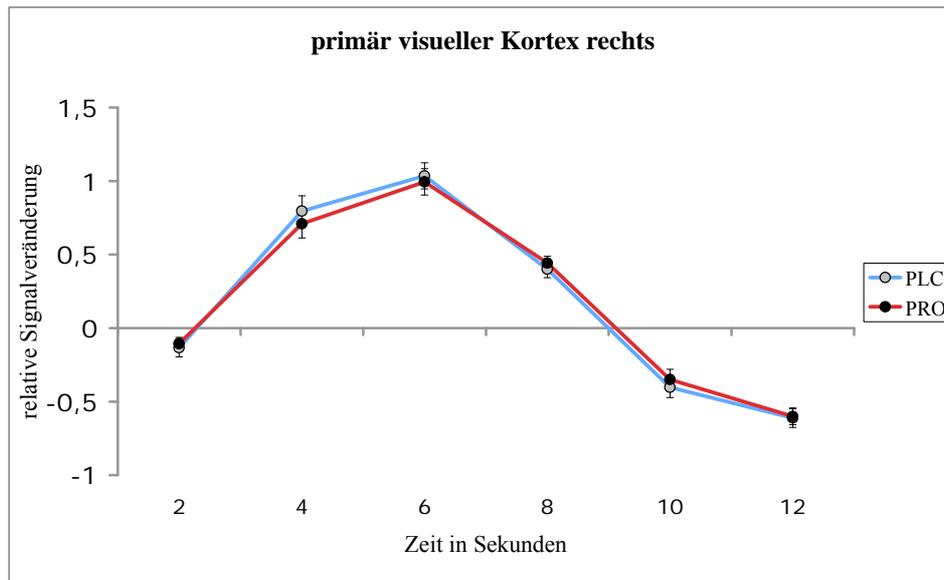


Abbildung 8: Rel. Signalveränd. des rechten primär visuellen Kortex unter PLC und PRO

3.8 Analyse des primär visuellen Kortex unter den verschiedenen Bedingungen und Medikationen

Um die region-of-interest-Analyse der Amygdalae (siehe Abbildungen 3 bis 5) mit der Analyse des primär visuellen Kortex in Beziehung setzen zu können, wurde auch der primär visuelle Kortex als region-of-interest definiert. Die neuronalen Antwortmuster des primär visuellen Kortex auf die verschiedenen Gesichtsausdrücke durchliefen die Analyse in Analogie zu der basolateralen Subregion der Amygdala. Propranolol beeinflusste weder unter allen zusammengefassten Bedingungen (siehe Abbildung 9) noch nur unter der neutralen Bedingung (siehe Abbildung 10) das Aktivierungsmuster des primär visuellen Kortex signifikant.

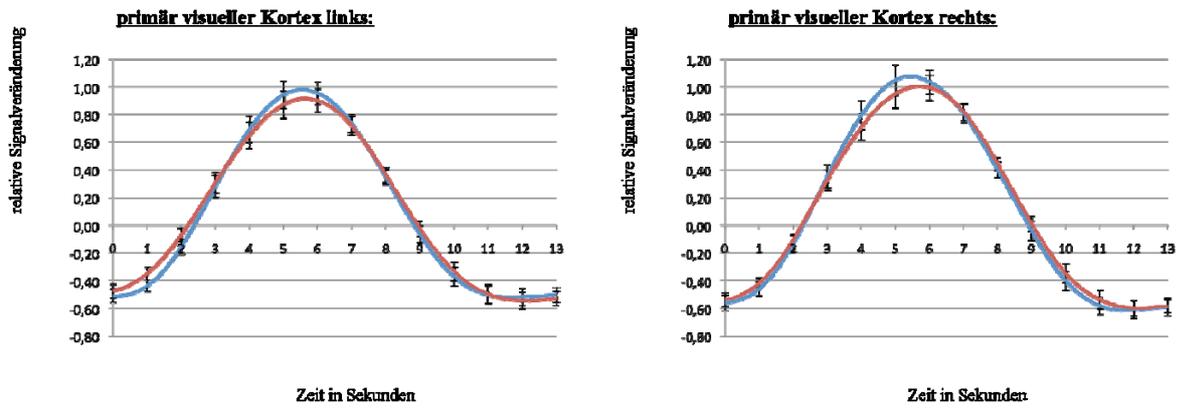


Abbildung 9: Analyse des primär visuellen Kortex: PLC relativ zu PRO: alle Bedingungen
 PLC = blau; PRO = rot

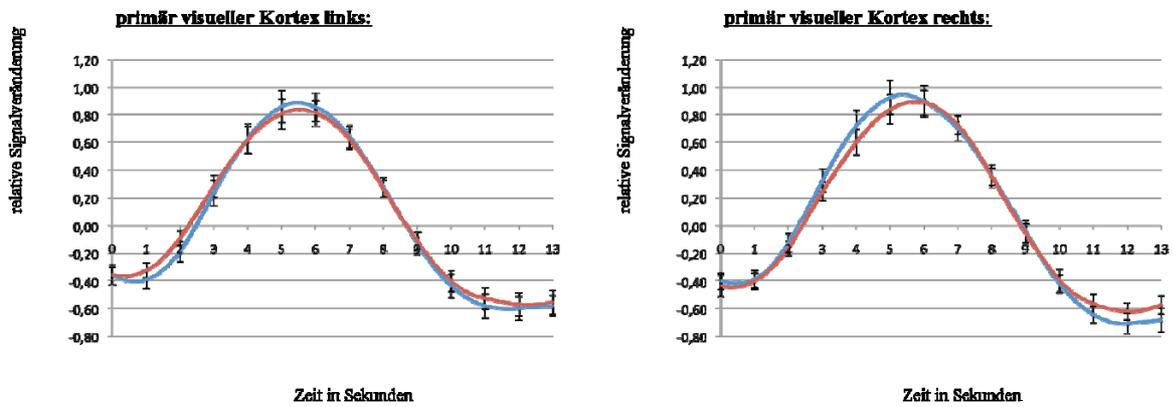


Abbildung 10: Analyse primär visuel. Kortex: PLC relativ zu PRO: nur neutrale Bedingung
 PLC = blau; PRO = rot

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung der Studie und Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

Die Amygdala wird als ein genereller Detektor für relevante Stimuli und besonders für Stimuli von sozio-emotionaler Bedeutung beschrieben (Haxby et al., 2002; Ousdal et al., 2008; Phan et al., 2004; Phelps, 2006; Sander et al., 2003). Unter Verwendung bildgebender Verfahren konnte bereits gezeigt werden, dass die Amygdala während der Perzeption emotionaler Stimuli eine erhöhte neuronale Aktivität zeigt und dass diese Aktivität abhängig von Noradrenalin ist (van Stegeren et al., 2005; van Stegeren, 2008).

Ziel der vorliegenden Studie war es durch die pharmakologische Manipulation mittels Propranolol den Einfluss des β -noradrenergen-Signalweges auf das Aktivitätsmuster der Amygdala während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke weitergehend zu erforschen. Hierzu wurde in der gegenwärtigen Studie funktionelle Magnetresonanztomographie mit probabilistischen Karten der Amygdala kombiniert, um die Effekte einer Propranolol-Gabe auf das intra-amygdaläre Aktivitätsmuster während der Perzeption von dynamisch präsentierten emotionalen Gesichtsausdrücken an gesunden Probanden zu untersuchen.

Es wurde gezeigt, dass durch Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 40 mg Propranolol die neuronale Antwort der basolateralen Amygdala auf alle dynamisch präsentierten Gesichtsausdrücke beseitigt werden konnte, jedoch kein Effekt auf den primär visuellen Kortex messbar war (siehe 3.7 Abbildungen 6 bis 8). Unter Propranolol als Medikation stellten sich die Aktivierungen der linken Amygdala (MNI-Koordinaten $x = -28$, $y = -12$, $z = -10$) bei allen präsentierten Gesichtsausdrücken (AG, NG, FG) niedriger als unter Placebo dar (siehe 3.6 Abbildungen 4 und 5; ANOVA siehe 2.2.6). Unter den Amygdala-Subregionen wurde die linke basolaterale Amygdala als die Region identifiziert, in der sich die Modulation durch Propranolol auswirkt. Dabei tat sich besonders der posteriore Anteil der linken basolateralen Amygdala hervor, welcher an der Grenze zum zentralen Kern der Amygdala und dem anterioren Anteil des Hippokampus liegt (siehe 3.5 Abbildung 3).

4.2 Argumente für die Konzeption der Studie und Diskussion der Methoden

Die Rationale bestand darin durch eine doppel-blind durchgeführte und placebokontrollierte Studie mit „within-subject“-Design an gesunden Probanden den Einfluss des nicht selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol auf die Reaktionsmuster der Amygdala zu messen. Daher basierte die fMRT-Analyse auf probabilistisch definierten regions-of-interest (ROIs) innerhalb der linken und rechten Amygdala. Die Effizienz der Herangehensweise mittels probabilistischer ROI-Analyse lässt sich durch weitere Studien bestätigen (Ball et al., 2007; Goossens et al., 2009; Hurlemann et al., 2008; Kukolja et al., 2008; Onur et al., 2009). In Analogie zu vorangegangenen fMRT-Studien wurde eine orale Einzeldosis von 40 mg Propranolol verabreicht, da gezeigt werden konnte, dass diese Dosis die neuronale Reaktivität auf verbale Stimuli verändern kann (Strange und Dolan, 2004, 2007). Der nicht selektive β -Adrenozeptor-Antagonist Propranolol ist eine lipophile Substanz, die nach oraler Verabreichung beinahe vollständig absorbiert wird und weitreichend in die Gewebe des Körpers penetriert (Routledge und Shand, 1979). Über den first-pass-Effekt der Leber wird sie zu 60-70% metabolisiert und nur 30-40% sind bioverfügbar (Wood et al., 1978). Deshalb wurde durch Blutentnahmen und Bestimmungen der individuellen Propranolol-Serum-Spiegel der Probanden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) eine ausreichende Bioverfügbarkeit überwacht (siehe 3.2 Tabelle 9). Unterschiedlich hohe Propranolol-Serum-Spiegel trotz oraler Verabreichung einer stets äquivalenten Dosis können auf der interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägten präsystemischen Elimination durch die Leber und auf der individuellen Beschaffenheit von Konstitution und Metabolismus der einzelnen Probanden beruhen (Routledge und Shand, 1979; Wood et al., 1978).

Die zur Charakterisierung der teilnehmenden Probanden durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren lieferten die unter 3.1 dargestellten Ergebnisse. Während der fMRT-Bildgebung führten die Probanden über Druckknöpfe eine Beurteilungsaufgabe in Bezug auf das Geschlecht des präsentierten Stimulus durch (gender judgement task), und es wurden die damit verbundenen Reaktionszeiten aufgezeichnet (siehe 3.3 Tabelle 10 und Abbildung 1). Hierdurch konnte überwacht werden, dass unter beiden Medikationen gleichartige Bedingungen und Zeitspannen für die Prozessierung der Stimuli bestanden und die Aufmerksamkeit der Probanden zu keinem Zeitpunkt eingeschränkt war. Für die vorliegende Studie wurde dynamisches anstatt statisches Stimulusmaterial gewählt, da unter natürlichen Umständen Gesichtsausdrücke einen

dynamischen Vorgang darstellen und somit eine wesentlich höhere ökologische Gültigkeit gewährt werden konnte (Kamachi et al., 2001; Kilts et al., 2003). Innerhalb des täglichen Lebens werden sozial-emotionale Informationen während sozialer Interaktion durch dynamische Gesichtsausdrücke und nicht durch statische Abbildungen von Gesichtern übermittelt (Hurlemann et al., 2008; Kukulja et al., 2008). In analoger Weise war auch in vorhergehenden elektrophysiologischen Untersuchungen an Amygdalae von Primaten der Tatsache Rechnung getragen worden, dass Primaten in ihrem natürlichen Habitat niemals statische Abbildungen von Gesichtern sehen (Kuraoka und Nakamura, 2007). Die verwendeten Videos von neutralen, fröhlichen und angst erfüllten Gesichtsausdrücken haben in vorausgegangenen Untersuchungen nahezu gleich starke Amygdala-Reaktionen hervorgerufen (van der Gaag et al., 2007). Hierdurch empfahlen sich diese dynamischen Stimuli als ideales Instrument für die Untersuchung der pharmakologischen Modulation intra-amygdalärer Antwortcharakteristika. Bei Ausweitung der Analyse auf das gesamte Gehirn konnten unter der Medikation Placebo relativ zu Propranolol neben den gesteigerten Aktivierungen der Amygdala unter anderem auch charakteristische Aktivierungen des fusiformen Gyrus und anderer Gehirnareale identifiziert werden, die klassischerweise in die Prozessierung von Gesichtsausdrücken involviert sind (siehe 3.4 Tabelle 11 und Abbildung 2).

Um auszuschließen, dass die Verabreichung des auch zentral wirksamen β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol einen Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik haben könnte, wurden außerdem die Charakteristika der relativen Signalveränderungen des primär visuellen Kortex analysiert. Diese Vorgehensweise ermöglicht die Differenzierung zwischen regionalen Effekten der Medikation auf die neuronale Aktivität und möglichen globalen Effekten der Medikation auf das BOLD-Signal per se. Aus dieser Analyse ist ersichtlich, dass Propranolol weder die Amplituden noch die Latenzen von Maxima und Minima der hämodynamischen Antwortfunktion des primär visuellen Kortex beeinflusst hat (siehe 3.7 Abbildungen 7 und 8). Dagegen sind die durch Propranolol induzierten modulatorischen Effekte auf die relativen Signalveränderungen im Bereich der Amygdala in Abbildung 6 zu erkennen. Zusätzlich wurde eine probabilistische region-of-interest-Analyse des primär visuellen Kortex angefertigt, in der die neuronalen Antwortmuster des primär visuellen Kortex auf die verschiedenen Gesichtsausdrücke die Analyse in Analogie zu der basolateralen Subregion der Amygdala durchliefen. Auch hierbei zeigte Propranolol weder unter allen zusammengefassten Bedingungen (siehe Abbildung 9) noch nur unter der neutralen Bedingung (siehe Abbildung 10) eine signifikante Beeinflussung

des Aktivierungsmusters des primär visuellen Kortex. Zusammengefasst betrachtet weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Propranolol die neurochemischen bzw. neurophysiologischen Prozesse während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke zentral zu modulieren vermag und nicht über eine globale Veränderung des BOLD-Signals per se seine Wirkung entfaltet.

Als methodische Limitation ist zu erwähnen, dass mit 1,5 Tesla eine relativ geringe Feldstärke für diese fMRT-Studie verwendet wurde. Daraus resultiert eine erschwerte Zuteilung der aktivierten Gehirnareale zu den histologisch definierten Amygdala-Subregionen. Im Bewusstsein dieser Situation wurde eine Schichtdicke von 1,8 mm verwendet, um den geringen Abständen der Gehirnstrukturen Rechnung zu tragen. Die Verwendung von MRT-Bildgebung mit einer Feldstärke von 3 Tesla oder höher und eine Etablierung von noch geringeren Schichtdicken könnte für zukünftige Studien sinnvoll sein.

4.3 Diskussion der Ergebnisse und Eingliederung in den Stand der Forschung

Das zentrale Ergebnis der gegenwärtigen Studie ist, dass durch die systemische Verabreichung des β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol die neuronale Antwort der menschlichen basolateralen Amygdala auf emotionale Gesichtsausdrücke beseitigt werden kann, ohne dass sich Auswirkungen auf die Prozessierung der dynamisch präsentierten Stimuli innerhalb des primär visuellen Kortex ergeben. Diese Möglichkeit der selektiven Inaktivierung der basolateralen Amygdala ist kongruent mit dem Ergebnis der Studie von Buffalari und Grace (2007), die innerhalb eines Rattenmodells die exzitatorischen Effekte einer Locus coeruleus Stimulation auf die basolaterale Amygdala durch Propranolol in vivo blockieren konnten. Die Wirkung des durch den Locus coeruleus während traumatischem Stress übermäßig ausgeschütteten Noradrenalins scheint somit auch beim Menschen durch Propranolol an der basolateralen Amygdala blockierbar zu sein. Dies eröffnet eine potente Möglichkeit pharmakologisch in die neurochemische Verschaltung von Stressreaktionen regulierend einzugreifen. Dass in der vorliegenden Studie auf Ebene der intra-amygdalären Subregionen speziell die basolaterale Subregion als empfänglich für eine Modulation durch Propranolol identifiziert wurde, stimmt überein mit Ergebnissen von quantitativen Autoradiographie-Studien, die in menschlichen post mortem Gehirnen eine ausgeprägte Verteilung von β -Adrenozeptoren innerhalb der Amygdala nach-

weisen konnten (Pazos et al., 1985). Kongruent wurde auch in Gehirnen von Ratten innerhalb der Amygdala die basolaterale Subregion als ein Bereich höchster β -Adrenozeptor-Dichte beschrieben (Rainbow et al., 1984) und eine dichte noradrenerge Innervation durch den Locus coeruleus konstatiert (Asan, 1998). So ist der noradrenerge Signalweg geprägt durch die Interaktion des Locus coeruleus mit der basolateralen Amygdala (Itoi, 2008; Sved et al., 2002; Van Bockstaele et al., 2001) und durch den reaktiv auf Stress auslösende Stimuli erhöhten Gehalt an Noradrenalin in der Amygdala (Galvez et al., 1996; Hatfield et al., 1999). Interessanterweise zeigte in der vorliegenden Studie die Amygdala-Reaktivität auf neutrale, fröhliche und angsterfüllte Gesichtsausdrücke innerhalb der einzelnen Medikations-Bedingungen keine signifikanten Unterschiede (ANOVA siehe 2.2.6). Innerhalb der Placebo-Bedingung sind die Ergebnisse somit kongruent mit den Daten von van der Gaag et al. (2007). Zusätzlich bedeutet dies jedoch, dass sich auch die modulatorische Wirkung von Propranolol auf alle Arten von Gesichtsausdrücken gleichförmig auswirkte. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von der Charakteristik der modulatorischen Wirkung des selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin, da in einer fMRT-Untersuchung mit analogem Studiendesign demonstriert wurde, dass durch eine Stressinduktion über die orale Verabreichung von 4 mg Reboxetin und die konsekutive Potenzierung der noradrenergen Neurotransmission die Amygdala-Antwort speziell auf Angst signalisierende Stimuli verstärkt werden kann (Onur et al., 2009). Eine Erhöhung des Noradrenalin-Einflusses, welche durch Stress auslösende Stimuli hervorgerufen wird, scheint daher die Antwortcharakteristik der basolateralen Amygdala in Richtung eben dieser Stimuli zu verschieben, was möglicherweise durch einer Verstärkung der „signal-to-noise-ratio“ gegenüber angsterfüllten Gesichtsausdrücken auf Kosten der neutralen Gesichtsausdrücke begründet ist (Aston-Jones und Cohen, 2005; Berridge und Waterhouse, 2003; Onur et al., 2009; Woodward et al., 1991). Neben der verstärkten Antwortcharakteristik auf angsterfüllte Gesichtsausdrücke wurde in der Studie mit analogem Design sogar auch eine verminderte Antwort auf neutrale Gesichtsausdrücke durch die Gabe von Reboxetin und konsekutiv gesteigerten Noradrenalin-Einfluss hervorgerufen (Onur et al., 2009). Bei einer derartigen Veränderung der Antwortcharakteristik kann man davon ausgehen, dass die Spezifität der basolateralen Amygdala abhängig vom Noradrenalin-Einfluss ist und dass die Gabe von Reboxetin eine Transformation der basolateralen Amygdala in ein „fear-module“ induzieren kann (Onur et al., 2009). Da demnach eine Potenzierung der noradrenergen Neurotransmission von ausschlaggebender Bedeutung ist, widersprechen diese Befunde der Theorie, dass die Amygdala per se eine intrinsische Selektivität

gegenüber Angst signalisierenden Stimuli besitzt (Phan et al., 2002). Zusammengefasst weisen die beschriebenen Ergebnisse daraufhin, dass unter der Medikation Propranolol und konsekutiv vermindertem Noradrenalin-Einfluss die basolaterale Amygdala inaktiviert ist. Wird dagegen ein Placebo verabreicht, steht sie unter moderatem Noradrenalin-Einfluss und ist im physiologischen Rahmen aktiv. Unter Gabe von Reboxetin kann sogar eine Hyperaktivität der basolateralen Amygdala durch den gesteigerten Noradrenalin-Einfluss induziert werden. Somit scheint Noradrenalin über β -Adrenozeptoren bedeutende modulatorische Einflüsse auf die menschliche basolaterale Amygdala sowohl im Bereich der allgemeinen Reaktivität (Sensitivität) als auch auf die Spezifität der Antwortcharakteristik zu haben, mit der Möglichkeit der Transformation in ein „fear-module“.

Insgesamt kann die in der vorliegenden Studie beobachtete Reaktivität der basolateralen Amygdala gegenüber neutralen Gesichtsausdrücken als Ausdruck ihrer umfassenden sozio-kognitiven Rolle gewertet werden und widerspricht erneut der Theorie, dass die Amygdala per se ein „fear-module“ darstellt. Die Amygdala scheint vielmehr in ihrer Verarbeitungsfunktion der Angsterkennung vorangeschaltet zu sein und prozessiert Informationen wie unter anderem Blickkontakt und Mimik auf einer frühen Komplexitätsstufe (Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006; LaBar et al., 2003; van der Gaag et al., 2007). Propranolol vermochte auch diese Reaktivität der basolateralen Amygdala gegenüber neutralen Gesichtsausdrücken zu inaktivieren. Goossens et al. (Goossens et al., 2009) spekulieren, dass diese wichtigen Funktionen der basolateralen Subregion der Amygdala für komplexes soziales Verhalten sich innerhalb der Evolution weiter ausgebildet haben könnten und deren wachsende funktionelle Kapazität mit der tendenziellen Vergrößerung der basolateralen Amygdala in aufsteigenden Primatenstufen in Verbindung gebracht werden kann (Stephan und Andy, 1977). In der gegenwärtigen Studie beschränkte sich der Effekt von Propranolol nicht nur auf die Amygdala, sondern war auch in anderen Gehirnregionen messbar. Dieses könnte Ausdruck indirekter Effekte über Projektionen der basolateralen Amygdala in die entsprechenden Gehirnregionen sein (Pessoa, 2008; Young et al., 1994). Unter anderem vermag die Amygdala die frühe visuelle Prozessierung von emotionalen Gesichtsausdrücken innerhalb des extrastriatalen Kortex zu modulieren (Morris et al., 1998), und so könnten Aktivitätsveränderungen des fusiformen Gyrus, der als wichtiges Areal für die Prozessierung von Gesichtsausdrücken identifiziert wurde (Kanwisher et al., 1997), indirekt über die Effekte von Propranolol auf die basolateralen Amygdala hervor-

gerufen sein. Andererseits könnten auch weitere direkte Effekte von Propranolol auf Gehirnareale mit hoher β -Adrenozeptor-Dichte vorliegen (Pazos et al., 1985).

Die vorgestellten Resultate sind unter anderem auch mit Berücksichtigung vorhergehender Studien zu interpretieren, die einen Einfluss dieses noradrenergen Signalweges und der basolateralen Amygdala auf die Formation von insbesondere emotionalen Gedächtnisinhalten beschreiben (Dolan, 2002; Phelps, 2004). Die Hypothese, dass β -Adrenozeptoren eine entscheidende Bedeutung für die Entstehung der gedächtnismodulierenden Effekte der basolateralen Amygdala haben, wird durch zahlreiche Studien an Ratten gestützt. So konnten Ikegaya et al. (1997) demonstrieren, dass die Infusion von Propranolol in die basolaterale Amygdala die Langzeitpotenzierung im Gyrus dentatus signifikant vermindert und schlossen daraus, dass die β -noradrenerge Aktivität eine entscheidende Rolle in der Modulation der hippocampalen Langzeitpotenzierung einnimmt. Des Weiteren konnten Quirarte et al. (1997) durch die Mikroinfusion von verschiedenen β -Adrenozeptor-Antagonisten (Propranolol, Atenolol, Zinterol) in die Amygdalae von Ratten beobachten, dass der gedächtnissteigernde Effekt einer systemischen oder intra-amygdaloiden Verabreichung von Glukokortikoiden ausblieb. Auch die Gedächtnisleistung innerhalb räumlicher Labyrinthaufgaben kann durch Propranolol mittels Mikroinfusion in die basolaterale Amygdala (Hatfield und McGaugh, 1999) oder intraperitoneale Injektion (Przybylski et al., 1999) signifikant vermindert werden. Ebenso konnte in Experimenten, die inhibitorisches Vermeidungslernen an Ratten untersuchten, der Gedächtnissteigernde Effekte von intra-amygdalär verabreichtem Noradrenalin durch Propranolol abgeblockt werden (Liang et al., 1986). Allerdings konnten Debiec und Ledoux (2004) durch intra-amygdaläre Mikroinfusion von Propranolol keinen Effekt auf die Konsolidierung einer auditorischen Angstkonditionierung bei Ratten erzeugen sondern ausschließlich die Rekonsolidierung beeinträchtigen.

Die vorliegende Studie liefert nun weitere Erkenntnisse darüber, wie Propranolol die Antwortcharakteristik auch der menschlichen basolateralen Amygdala verändern kann und damit die β -noradrenerg modulierte Gedächtnisbildung beeinflussen könnte. Die durch Studien an Menschen gewonnenen Daten zeigen, dass die Aktivität der Amygdala während der Enkodierung mit dem nachfolgenden Erinnerungsvermögen an emotional erregende Reize korreliert (Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; Hamann et al., 1999) und dass das zentrale β -noradrenerge System eine entscheidende Rolle spielt (Cahill et al., 1994; McGaugh, 2000). Die durch die gegenwärtige Studie beschriebene Möglichkeit mit Propranolol die menschliche

basolaterale Amygdala zu inaktivieren, gewinnt noch mehr an Bedeutung unter Bedingungen, in denen extreme emotionale Stressoren auf ein Individuum einwirken und aus klinischer Erfahrung eine übermäßige Bildung von traumatischen Gedächtnisinhalten besteht. Ein existierendes neurochemisches Modell beschreibt die Auswirkungen eines emotionalen Traumas auf die Formation episodischer Gedächtnisinhalte (Hurlemann, 2008). Demnach kann unter Einwirkung eines emotionalen Traumas eine relative Insuffizienz der physiologischen „top-down“-Kontrolle des medialen präfrontalen Kortex über den Locus coeruleus und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bestehen, was zu einem ungehemmten synergistischen Einfluss von Noradrenalin und Cortisol auf die basolaterale Amygdala und über ihre exzessive Aktivierung konsekutiv zu einer Hyperenkodierung und Hyperkonsolidierung des traumatischen Ereignis führt (Hurlemann, 2008). Durch pharmakologische Manipulationen wurde belegt, dass Noradrenalin mit dem bei Stress vermehrt zirkulierenden Cortisol interagiert und die Aktivität der basolateralen Amygdala im Sinne einer synergistischen Koaktivierung moduliert (Hurlemann et al., 2007a; Kukulja et al., 2008; Roozendaal et al., 2006; van Stegeren et al., 2007).

Interpretiert man die vorliegenden Ergebnisse anhand der beschriebenen neurobiologischen Mechanismen, so wird eben diese synergistische Koaktivierung der basolateralen Amygdala durch die Verabreichung von Propranolol unterbrochen und die Wirkung des durch den Locus coeruleus während traumatischem Stress übermäßig ausgeschütteten Noradrenalins auf die basolaterale Amygdala abgeblockt (siehe Abbildung 11). Folglich könnte eine übermäßige Enkodierung, Konsolidierung und Rekonsolidierung von deklarativen (Hurlemann, 2008) und non-deklarativen (Debiec und LeDoux, 2006; Kindt et al., 2009; Rodriguez-Romaguera et al., 2009) emotional traumatischen Gedächtnisinhalten vermieden werden, da der exzessive amygdaläre Input auf den anterioren Hippokampus unterbunden würde. Die Konnektivität von Amygdala und Hippokampus ist nachweislich durch zahlreiche Projektionen der basolateralen Amygdala in hippokampale Regionen gekennzeichnet (Pessoa, 2008; Pitkanen et al., 2000) und könnte sich nach noradrenerger Aktivierung der basolateralen Amygdala im Sinne einer Stress induzierten Verstärkung der neuronalen Plastizität innerhalb der hippokampalen Zielregionen auswirken.

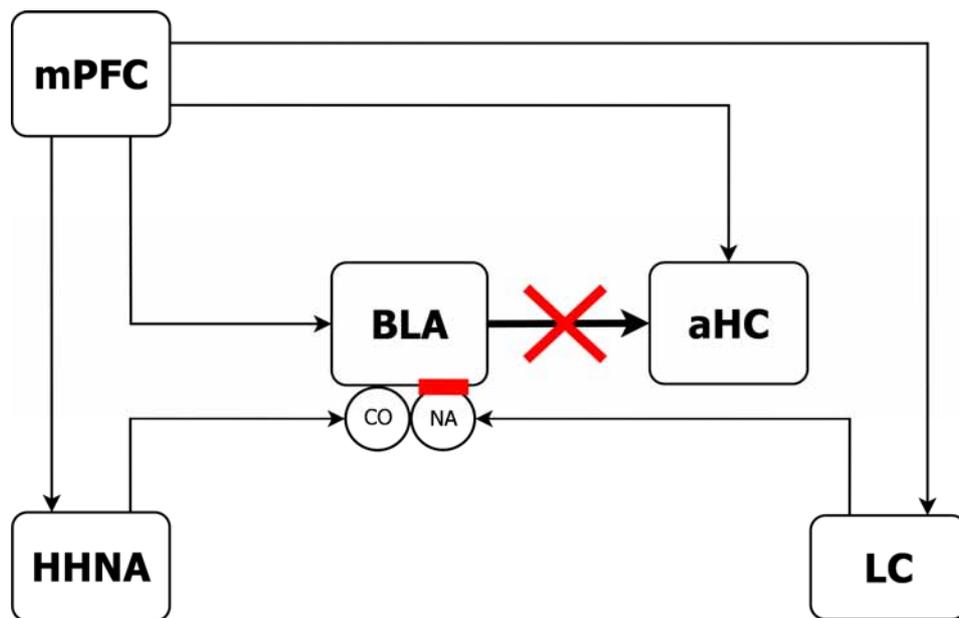


Abbildung 11: neurochemisches Modell modifiziert nach (Hurlermann, 2008)

BLA = basolaterale Amygdala; NA = Noradrenalin; CO = Cortisol;

aHC = anteriorer Hippokampus; mPFC = medialer präfrontaler Kortex;

HHNA = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse;

LC = Locus coeruleus

Durch Studien an Patienten mit hippocampalen und amygdalären Pathologien konnten Richardson et al. (2004) zeigen, dass die starken reziproken anatomischen Verbindungen zwischen anteriorem Hippokampus und der Amygdala und die Interaktion dieser zwei Gehirnstrukturen während der Enkodierung emotionaler Ereignisse von entscheidender Bedeutung sind. Auch bei gesunden Probanden kann die Formation deklarativer Gedächtnisinhalte durch die orale Einzelgabe von 40 mg oder 80 mg Propranolol in behavioralen und fMRT-Studien beeinträchtigt werden und dieser Einfluss von Propranolol scheint darauf zu beruhen, dass nach Inaktivierung der basolateralen Amygdala die verstärkende Wirkung auf die hippocampale Plastizität ausbleibt und sowohl die Enkodierung (Hurlermann et al., 2005; Strange et al., 2003; Strange und Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005) als auch die Konsolidierung (Cahill et al., 1994; van Stegeren et al., 1998) Stress auslösender bzw. emotional erregender Stimuli beeinträchtigt werden.

Ein Zusammenhang von einer Hyperaktivität des zentralen noradrenergen Systems und Stress assoziierten Pathologien wie akquirierten Angststörungen wurde mehrfach beschrieben. So

erleben psychotraumatisierte Patienten, denen der α 2-Adrenozeptor-Antagonist Yohimbin verabreicht wird, Flashbacks und lebhaftere Erinnerungen an traumatisierende Situationen (Southwick et al., 1993b). Überdies kann Yohimbin durch die Stimulation des noradrenergen Systems bei Patienten mit Panikstörungen (Charney et al., 1987) oder PTSD (Southwick et al., 1993a) Panikattacken induzieren. Des Weiteren wurde klinisch mehrfach über eine Überfunktion des Locus coeruleus als wichtiges Element in der Pathogenese insbesondere von Panikstörungen (Bremner et al., 1996; Charney et al., 1990) und PTSD (Southwick et al., 1993a; Southwick et al., 1997) berichtet. Dieses eröffnet in Zusammenhang mit dem Wissen darüber, dass der Einfluss von Stress auf die Formation deklarativer und non-deklarativer Gedächtnisinhalte durch eine β -noradrenerge Aktivierung der basolateralen Amygdala vermittelt wird, Ansätze für erfolgversprechende pharmakologische Angriffspunkte. Die vorliegende Studie zeigt, dass durch die systemische Verabreichung von Propranolol eine Inaktivierung der menschlichen basolateralen Amygdala induziert werden kann. Sie steht somit in Einklang mit Studien, die Propranolol aufgrund seiner Effekte auf die Amygdala als nützliche Substanz zur sekundären Prävention von PTSD beschreiben (Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003).

Die Amygdala wird nicht nur mit PTSD (Rauch et al., 2000; Rauch et al., 2006) sondern auch mit Panikstörungen (Shekhar et al., 1999) und Angststörungen (Shekhar et al., 2005) in Verbindung gebracht. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Gruppe der Angststörungen eine der häufigsten psychiatrischen Störungen darstellt (Demyttenaere et al., 2004; Kessler et al., 2005b; Kessler et al., 2005a; Martin-Merino et al., 2009). Schwere und anhaltende Symptome von Angststörungen können die Lebensqualität von Patienten und deren Funktion innerhalb ihres Alltages sehr negativ beeinflussen (Kroenke et al., 2007). Studien, die Angststörungen und Reaktionen auf Stress an Tieren erforschen, schreiben dem noradrenergen Signalweg inklusive der Interaktion von basolateraler Amygdala und Locus coeruleus eine entscheidende Bedeutung zu (Buffalari und Grace, 2009; Morilak et al., 2005; Valentino und Van Bockstaele, 2008; Vyas et al., 2006; Yang et al., 2008). Da die noradrenerge Antwortreaktion auf Stress auslösende Stimuli synergistisch durch die basolaterale Amygdala und den Locus coeruleus vermittelt zu werden scheint, impliziert dies für die Entstehung von Angststörungen eine Disinhibition beider Strukturen (Buffalari und Grace, 2007; Onur et al., 2009). In Konsistenz wird mehrfach ein Überwiegen der „bottom-up“-exzitatorischen über die „top-down“-inhibitorischen Einflüsse auf die Amygdala während der Perzeption Stress auslösender Stimuli beschrieben und als wahrscheinlich entscheidender Faktor in der Ätiologie von Angststörungen

angesehen (Amat et al., 2005; Quirk und Gehlert, 2003). In der aktuellen Forschung liegt der Fokus der neurobiologischen Modelle zur Erklärung von Angststörungen auch beim Menschen auf der Amygdala und dem zentralen Noradrenalinssystem. Zahlreiche fMRT-Studien an Patienten, die von Angststörungen betroffen sind, betonen konsequent eine Hyperaktivierung der Amygdala als Reaktion auf Stress auslösende Stimuli (Bremner, 2004; Etkin und Wager, 2007; Kent und Rauch, 2003; Rauch et al., 2003).

Daher sollte die in der vorliegenden Studie beschriebene Möglichkeit der Inaktivierung der basolateralen Amygdala mittels Propranolol auch in Bezug auf Angststörungen und die anxiolytischen Eigenschaften von Propranolol betrachtet werden. In verschiedenen Versuchen an Ratten wurde demonstriert, dass durch die Verabreichung von Propranolol Angstreaktionen reduziert (Davis et al., 1979) und vergleichbare Effekte zu Benzodiazepinderivaten erzielt werden können (Angrini et al., 1998; Walker und Davis, 2002). Rodriguez-Romaguera et al. (2009) konnten zeigen, dass Propranolol nach systemischer Applikation die Ausprägung einer auditorisch konditionierten Angstreaktion bei Ratten signifikant reduzieren kann, ohne interferierende Effekte auf den Erwerb oder die Retention der Extinktion zu haben. Die Hypothese, dass eine Angstreduktion durch Propranololeffekte auf zentrale Rezeptoren erfolgt, wurde in dieser Studie durch ausbleibende Effekte unter Sotalol gestützt (Rodriguez-Romaguera et al., 2009), da der β -Adrenozeptor-Antagonist Sotalol nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (Arendt et al., 1984; Dahlof, 1981). Zusätzlich zeigen die ausbleibenden anxiolytischen Effekte unter Sotalol, dass die Reduktion der Angstreaktionen nicht allein auf Effekte von β -Adrenozeptor-Antagonisten auf das periphere Nervensystem im Sinne eines verminderten Feedbacks durch das kardiovaskuläre System (Nakano und Kusakari, 1966) beruhen können (Rodriguez-Romaguera et al., 2009). Konsistent mit den beschriebenen Befunden der Rattenexperimente konnten Kindt et al. (2009) auch in Untersuchungen mit Menschen konditionierte Angstreaktionen durch die Verabreichung von Propranolol auslöschen und schlussfolgerten, dass die β -Adrenozeptor-Blockade während der Rekonsolidierungsphase in einer Dekonsolidierung gespeicherter Angstsinhalte resultiert.

Der klinische Nutzen des β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol in der Behandlung von Angstsymptomen wurde bereits vor mehr als 40 Jahren beschrieben (Granville-Grossman und Turner, 1966). Und so wurde auch in nachfolgenden Studien die Blockade von β -Adrenozeptoren mit Propranolol und somit nach heutigen Erkenntnissen die Blockierung der noradrenergen Signalweiterleitung durch den Locus coeruleus (Buffalari und Grace, 2007) als

Erfolg versprechende Möglichkeit in der Behandlung von Angstsymptomen untersucht (Becker, 1976; Bonn und Turner, 1971; Hayes und Schulz, 1987; Kathol et al., 1980; Kellner et al., 1974; Ramsay et al., 1973). Zum Teil wurde den anxiolytischen Eigenschaften von Propranolol sogar im direkten Vergleich zu Substanzen aus der Gruppe der Benzodiazepine nachgegangen (Tyrer und Lader, 1974; Wheatley, 1969).

Im Unterschied zu Benzodiazepinen, welche die Ausprägung von Angstreaktionen reduzieren können aber über einen „state-dependent“-Lerneffekt zu einer Rückkehr von Angstsymptomen führen können (Bouton et al., 1990), vermag Propranolol die Extinktion von Angstreaktionen nicht zu fördern, aber scheint auch nicht mit der Extinktion zu interferieren (Rodriguez-Romaguera et al., 2009). Ein weiterer Unterschied ist, dass Studien mit Benzodiazepinen sowohl Effekte auf das subjektive Empfinden als auch Effekte auf die physiologischen Symptome von Angst aufzeigen (Greenblatt und Shader, 1978), während β -Adrenozeptor-Antagonisten für die Behandlung der physischen Angstsymptome empfohlen werden (Granville-Grossman und Turner, 1966; Tyrer und Lader, 1974). Unter anderem wird ein Ansprechen auf die Gabe von β -Adrenozeptor-Antagonisten bei akuten Stressreaktionen, generalisierten Angststörungen, sozialen Phobien, Panikstörungen, Agoraphobie und Anpassungs- und Belastungsstörungen berichtet (Dommissie und Hayes, 1987; Tyrer, 1988). So konnten die Angstsymptome von dental-phobischen Patienten (Liu et al., 1991), die Symptome von Auführungsangst bei professionellen Musikern (Brantigan et al., 1982; Lockwood, 1989), Angstsymptome bei Prüfungsangst (Brewer, 1972; Faigel, 1991), bei situationsgebundener Angst (Grillon et al., 2004) oder auch das Vermeidungsverhalten und Panikattacken von Patienten mit Panikstörungen (Ravaris et al., 1991) erfolgreich reduziert werden.

Obwohl also klinisch beobachtet werden konnte, dass eine zentrale β -Adrenozeptor-Blockade durch Propranolol eine effektive Möglichkeit zur sekundären Prävention von PTSD darstellt und positive Auswirkungen auf die Linderung von Angstsymptomen haben kann, fehlen Erkenntnisse über die neurochemischen Grundlagen dieses therapeutischen Benefits. Die gegenwärtige Studie verdeutlicht mit ihren Ergebnissen die Schlüsselrolle des Neurotransmitters Noradrenalin und dessen Wirkung über β -Adrenozeptoren an der menschlichen basolateralen Amygdala. Die beobachtete Inaktivierung der Amygdala unter Propranolol kann im Rückschluss als wesentliches Element der biologischen Basis der klinisch beobachteten Wirksamkeit von Propranolol in der sekundären Prävention von PTSD und Linderung von Angstsymptomen angesehen werden. Damit stellt die vorliegende Studie eine Verbindung zwischen dem

klinisch bekannten anxiolytischem Potential von Propranolol und den neurochemischen bzw. neurophysiologischen Prozessen als biologische Basis her. Die Erkenntnis, dass die β -noradrenerge Aktivierung der menschlichen basolateralen Amygdala als zentraler Angriffspunkt einer pharmakologischen Kontrolle verwendet werden kann, ermöglicht den gezielten Einsatz von Propranolol, um modulierend in die neurochemische Verschaltung von Angstreaktionen einzugreifen.

So könnte der Einsatz von Propranolol auf Grund der Reduktion von Angstreaktionen während der Durchführung von kognitiven Verhaltenstherapien bei verschiedenen Angststörungen nützlich sein, da die Möglichkeit der Auslöschung von Gedächtnisinhalten und die Retention der Extinktion nicht durch Propranolol tangiert zu sein scheinen (Rodriguez-Romaguera et al., 2009). Von diesen Therapieformen kann unter anderem die prolongierte Expositionstherapie bei Patienten, die unter den Auswirkungen einer PTSD (Cahill et al., 2006; Foa et al., 1999; Marks et al., 1998) oder unter spezifischen Phobien (Choy et al., 2007) leiden, erfolgreich angewendet werden. Die Effektivität dieser auf Exposition basierenden kognitiv-behavioralen Therapieformen könnte eventuell durch eine begleitende Gabe von Propranolol noch gesteigert werden. Zusätzlich könnte die adjuvante Medikation unter den Patienten möglicherweise die Akzeptanz und Tolerierung solcher Therapieverfahren verbessern und die hohe Zahl der Therapieabbrecher senken. In diesem Zusammenhang könnte Propranolol einen zusätzlichen Benefit für die Patienten haben, da über eine Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten während Stress induzierender Situationen berichtet wurde (Alexander et al., 2007; Faigel, 1991). Kritisch sei an dieser Stelle noch anzumerken, dass Substanzen die die Empfindung von Angst reduzieren auch mit dem Benefit von Psychotherapie interferieren könnten, da das Empfinden und das Erleben eben dieser Zustände durch den Patienten während der therapeutischen Intervention verhindert würde. Daher sollte der Fokus in Bezug auf eine pharmakologische Begleitung von kognitiv-behavioralen Therapieformen eventuell eher auf einer Steigerung der auftretenden Lerneffekte liegen.

Angstsymptome können sich sowohl psychologisch (Konzentrationsschwierigkeiten, Nervosität, Schreckhaftigkeit, Angst, Spannungszustände, Befürchtungen, Sorgen) als auch somatisch (erhöhte Herzfrequenz, Palpitationen, Mundtrockenheit, erhöhte Muskelspannung, Tremor, erhöhte Atemfrequenz, Hyperhidrose, gastrointestinale Beschwerden) auf betroffene Patienten auswirken. Folglich fühlen sich viele Patienten sehr stark durch die somatischen Symptome beunruhigt und in ihrer Funktion im Alltag eingeschränkt. Übereinstimmend wurde eine be-

sonders effektive anxiolytische Wirkung von Propranolol beobachtet, wenn im Sinne einer „fight-or-flight“-Reaktion somatische und vegetative Symptome wie Tremor und Palpationen außerordentlich prominent waren. Daher wird besonders in Fällen, in denen kardiovaskuläre Symptome, Tremor oder Auftritts- und Versagensängste das klinische Erscheinungsbild dominieren, aus psychiatrischer Sicht der Nutzen von Propranolol als second-line-Anxiolytikum oder Zusatzmedikation (add-on-Therapie) und nicht der routinemäßige Einsatz akzentuiert (Brantigan et al., 1982; Dommissie und Hayes, 1987; Hayes und Schulz, 1987; Liu et al., 1991; Tyrer, 1988). Unter Kriterien der evidenz-basierten Medizin ist zudem der Einsatz von β -Adrenozeptor-Antagonisten im neuropsychiatrischen Bereich bei essentiellen Tremor, lithium-induziertem Tremor, Akathisie, tardiven Dyskinesien, autoaggressiven Erregungszuständen, Entzugssymptomen und zur Migräneprophylaxe akzeptiert (Gleiter und Deckert, 1996; Kornischka et al., 2007).

Wie bei allen Medikationen sollte auch vor der Verabreichung von Propranolol der behandelnde Arzt eine gründliche Evaluation des Patienten vornehmen, um das Vorliegen von etwaigen Kontraindikationen abzuklären und das Auftreten unerwünschter Effekte zu verhindern. Des Weiteren ist zu bemerken, dass zentralnervöse Nebenwirkungen bei klinisch angewandten Dosen von β -Adrenozeptor-Antagonisten vergleichsweise selten vorkommen, wobei im Vergleich zu hydrophilen Vertretern dieser Substanzgruppe Propranolol und andere lipophile Substanzen eine ausgeprägtere Tendenz zu zentralnervösen Nebenwirkungen zeigen (Gleiter und Deckert, 1996; McAinsh und Cruickshank, 1990). Waal (1967) berichtete frühzeitig über eine erhöhte Inzidenz von Depression unter Patienten, die mit Propranolol therapiert wurden. So sind laut Gleiter und Deckert (1996) prädispositionierte Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt eine depressiogene Wirkung von β -Adrenozeptor-Antagonisten zu erfahren. Daher sollte der Einsatz von Propranolol zum Beispiel bei Patienten, die unter Panikstörungen mit begleitenden depressiven Symptomen leiden, wenn überhaupt nur unter gründlichster Abwägung und engmaschiger Überwachung erfolgen (Hayes und Schulz, 1987). Die Gefahr mit β -Adrenozeptor-Antagonisten die Entstehung einer Depression zu begünstigen, besteht selbstverständlich auch bei anderen Angststörungen, die ohnehin eine hohe Komorbiditätsrate mit depressiven Störungen haben (Axelson und Birmaher, 2001; Brady und Kendall, 1992; Gorman, 1996; Seligman und Ollendick, 1998).

Gegenwärtig gilt es als sehr wahrscheinlich, dass unter physiologischen Bedingungen adäquate inhibitorische Einflüsse auf die Amygdala herrschen und dass diese von Nöten sind, um die

Expression von Pathologien wie Angststörungen zu verhindern (Quirk und Gehlert, 2003). Aus diesem Grund wurden in einer Reihe von fMRT-Studien an gesunden Probanden die Effekte von verschiedenen Substanzen auf die Amygdala-Reaktivität untersucht. Benzodiazepine entfalten ihre anxiolytische Wirkung über eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung von GABA, indem sie die Affinität von GABA zum GABA_A-Rezeptor erhöhen. So demonstrierten Paulus et al. (2005), dass durch Lorazepam die Amygdala-Antworten auf emotionale Gesichtsausdrücke dosisabhängig vermindert werden können. In der klinischen Praxis werden Benzodiazepine besonders wegen ihres schnellen Wirkungseintrittes bei akuten Angst- und Erregungszuständen verwendet. Ihr langfristiger Einsatz ist jedoch wegen sedierenden Eigenschaften, Abhängigkeitsrisiko und Toleranzentwicklung eingeschränkt. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen sind SSRIs besonders in der langfristigen Therapie von Angststörungen etabliert, und ihre klinischen Effekte treten typischerweise verzögert auf. Murphy et al. (2009) konnten durch die orale Einzelgaben des SSRI Citalopram die Amygdala-Reaktivität auf angsterfüllte Gesichtsausdrücke im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren und schlussfolgerten speziell, dass diese reduzierte Reaktivität ein Zeichen für frühe Effekte von SSRIs darstellt und ein relevanter Mechanismus für die nachfolgende therapeutische Wirkung zu sein scheint. Ausserdem konnten Arce et al. (2008) zeigen, dass auch der SSRI Escitalopram Amygdala-Antworten während der Prozessierung von emotionalen Gesichtsausdrücken vermindern kann.

In Konsistenz mit der vorliegenden Studie implizieren daher die oben beschriebenen fMRT-Untersuchungen, dass anxiolytische Substanzen ihre Wirkung über eine Reduktion der Amygdala-Reaktivität entfalten (Arce et al., 2008; Murphy et al., 2009; Paulus et al., 2005). Somit kann man annehmen, dass die Inhibition der Amygdala eine absolute Bedingung für den anxiolytischen Effekt einer Substanz ist (Quirk und Gehlert, 2003). Der funktionelle Status der Amygdala könnte dabei sogar als Biomarker für die Ausprägung der anxiolytischen Eigenschaften einer Substanz (Arce et al., 2008; Paulus et al., 2005) und damit für die Regression oder Progression von bestimmten Angststörungen dienen. Folglich könnte in Zukunft dieser funktionelle Status der Amygdala auch in das DSM-V (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen) als nützlicher Parameter für die Klassifikation und Diagnosestellung integriert werden.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es durch die pharmakologische Manipulation mittels oraler Einzelgabe von 40 mg des nicht selektiven β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol den Einfluss des β -noradrenergen-Signalweges auf das Reaktivitätsmuster der menschlichen Amygdala während der Perzeption dynamisch präsentierter emotionaler Gesichtsausdrücke zu untersuchen. Hierzu wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit „within-subject“-Design funktionelle Magnetresonanztomographie mit zytoarchitektonischen probabilistischen Karten kombiniert, um die Effekte der Reduktion der noradrenergen Neurotransmission bei gesunden Probanden auf die einzelnen Subregionen der Amygdala zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass relativ zu Placebo unter der Medikation Propranolol die Reaktionen der linken Amygdala auf alle präsentierten Gesichtsausdrücke (neutrale, fröhliche und angsterfüllte) vermindert werden konnten. Unter den Amygdala-Subregionen wurde die linke basolaterale Amygdala als die Region identifiziert, in der sich die Modulation durch Propranolol auswirkt. Um zwischen regionalen Medikationseffekten auf die neuronale Aktivität und globalen Effekten auf das blood-oxygen-level-dependent-Signal (BOLD-Signal) im Sinne einer Veränderung der zerebralen Hämodynamik zu differenzieren, wurden außerdem die Charakteristika der relativen Signalveränderungen des primär visuellen Kortex analysiert. Diese Analyse demonstriert, dass Propranolol neben der Beseitigung der neuronalen Antworten der basolateralen Amygdala keine messbaren Effekte auf die Prozessierung der Stimuli innerhalb des primär visuellen Kortex ausgeübt hat. Daher weisen diese Ergebnisse daraufhin, dass Propranolol die neurochemischen bzw. neurophysiologischen Prozesse während der Perzeption emotionaler Gesichtsausdrücke zentral zu modulieren vermag und nicht über eine globale Veränderung des blood-oxygen-level-dependent-Signals (BOLD-Signals) per se seine Wirkung entfaltet. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass dem Neurotransmitter Noradrenalin und dessen Wirkung über β -Adrenozeptoren an der Amygdala eine Schlüsselrolle in der Modulation der allgemeinen Reaktivität (Sensitivität) und Spezifität der menschlichen basolateralen Amygdala zukommt. Damit stellt die vorliegende Studie sowohl für die klinisch beobachteten Effekte bei der sekundären Prävention von Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) als auch für die anxiolytischen Effekte von Propranolol eine Verbindung zu der biologischen Basis her. Die β -noradrenerge Modulation der Amygdala kann somit als Schlüsselziel innerhalb der neurochemischen Verschaltung von Angst angesehen werden.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnisse der Reaktionszeiten in ms (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	30
Abbildung 2:	Aktivierungen in der Ganzhirnanalyse: Placebo relativ zu Propranolol	32
Abbildung 3:	Aktivierung der Amygdala: PLC relativ zu PRO (alle Bedingungen).....	33
Abbildung 4:	Ergebnisse der rel. Signalveränderungen (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	34
Abbildung 5:	Ergebnisse der rel. Signalveränderungen (Mittelwert \pm Standardabweichung).....	35
Abbildung 6:	Relative Signalveränderungen der Amygdala unter Placebo und Propranolol	36
Abbildung 7:	Rel. Signalveränd. des linken primär visuellen Kortex unter PLC und PRO	36
Abbildung 8:	Rel. Signalveränd. des rechten primär visuellen Kortex unter PLC und PRO.....	37
Abbildung 9:	Analyse des primär visuellen Kortex: PLC relativ zu PRO: alle Bedingungen.....	38
Abbildung 10:	Analyse primär visuel. Kortex: PLC relativ zu PRO: nur neutrale Bedingung	38
Abbildung 11:	neurochemisches Modell modifiziert nach (Hurlemann, 2008).....	47

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien der Studie	19
Tabelle 2:	Neuropsychologische Tests und erfasste neuropsychologische Parameter.....	21
Tabelle 3:	Ergebnisse Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests	25
Tabelle 4:	Ergebnisse Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test.....	26
Tabelle 5:	Ergebnisse Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	26
Tabelle 6:	Ergebnisse Edinburgh-Handedness-Inventory	27
Tabelle 7:	Ergebnisse Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test, Zahlen-Untertest	27
Tabelle 8:	Ergebnisse NEO-Fünf-Faktoren-Inventar	27
Tabelle 9:	Propranolol Serum-Spiegel in ng/ml.....	28
Tabelle 10:	Ergebnisse der Reaktionszeiten in ms	29
Tabelle 11:	Ergebnisse der Ganzhirnanalyse (alle Bedingungen) PLC relativ zu PRO	31

8 Literaturverzeichnis

1. Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci* **1987**; 7: 2837-2843
2. Abraham PA, Xing G, Zhang L, Yu EZ, Post R, Gamble EH, Li H. beta1- and beta2-adrenoceptor induced synaptic facilitation in rat basolateral amygdala. *Brain Res* **2008**; 1209: 65-73
3. Ackenheil M, Stolz G, Dietz-Bauer R, Vossen A. M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview, German version 5.0.0. München: Psychiatrische Universitätsklinik München, **1999**
4. Adams RB, Jr., Gordon HL, Baird AA, Ambady N, Kleck RE. Effects of gaze on amygdala sensitivity to anger and fear faces. *Science* **2003**; 300: 1536
5. 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
6. 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
7. Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* **1999**; 3: 469-479
8. Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* **1999**; 37: 1111-1117
9. Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* **2000**; 20: 2683-2690
10. Adolphs R, Spezio M. Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* **2006**; 156: 363-378
11. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* **1948**; 153: 586-600
12. Alexander JK, Hillier A, Smith RM, Tivarus ME, Beversdorf DQ. Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. *J Cogn Neurosci* **2007**; 19: 468-478
13. Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* **2000**; 4: 267-278
14. Altman JD, Trendelenburg AU, MacMillan L, Bernstein D, Limbird L, Starke K, Kobilka BK, Hein L. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice. *Mol Pharmacol* **1999**; 56: 154-161
15. Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci* **2005**; 8: 365-371
16. Ambadar Z, Schooler JW, Cohn JF. Deciphering the enigmatic face: the importance of facial dynamics in interpreting subtle facial expressions. *Psychol Sci* **2005**; 16: 403-410
17. 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
18. Anderson AK, Phelps EA. Expression without recognition: contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychol Sci* **2000**; 11: 106-111

19. 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
20. Angrilli A, Mauri A, Palomba D, Flor H, Birbaumer N, Sartori G, di Paola F. Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain* **1996**; 119 (Pt 6): 1991-2000
21. Angrini M, Leslie JC, Shephard RA. Effects of propranolol, buspirone, pCPA, reserpine, and chlordiazepoxide on open-field behavior. *Pharmacol Biochem Behav* **1998**; 59: 387-397
22. Arce E, Simmons AN, Lovero KL, Stein MB, Paulus MP. Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**; 196: 661-672
23. Arendt RM, Greenblatt DJ, deJong RH, Bonin JD, Abernethy DR. Pharmacokinetics, central nervous system uptake, and lipid solubility of propranolol, acebutolol, and sotalol. *Cardiology* **1984**; 71: 307-314
24. Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res* **1984**; 306: 9-18
25. Asan E. The catecholaminergic innervation of the rat amygdala. *Adv Anat Embryol Cell Biol* **1998**; 142: 1-118
26. Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT, Shipley MT. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* **1986**; 234: 734-737
27. 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
28. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* **2005**; 28: 403-450
29. Axelson DA, Birmaher B. Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress Anxiety* **2001**; 14: 67-78
30. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* **2002**; 297: 843-845
31. Ball T, Rahm B, Eickhoff SB, Schulze-Bonhage A, Speck O, Mutschler I. Response properties of human amygdala subregions: evidence based on functional MRI combined with probabilistic anatomical maps. *PLoS One* **2007**; 2: e307
32. Beck AT, Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe, **1995**
33. Becker AL. Oxprenolol and propranolol in anxiety states. A double-blind comparative study. *S Afr Med J* **1976**; 50: 627-629
34. Benton AL. The neuropsychology of facial recognition. *Am Psychol* **1980**; 35: 176-186
35. Berretta S. Cortico-amygdala circuits: role in the conditioned stress response. *Stress* **2005**; 8: 221-232
36. 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
37. Berridge CW. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Res Rev* **2008**; 58: 1-17
38. Blair RJ. Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2003**; 358: 561-572
39. Bonn JA, Turner P. D-Propranolol and anxiety. *Lancet* **1971**; 1: 1355-1356

40. Borgstrom L, Johansson CG, Larsson H, Lenander R. Pharmacokinetics of propranolol. *J Pharmacokinet Biopharm* **1981**; 9: 419-429
41. Borkenau P, Ostendorf F. NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe, **1993**
42. Bould E, Morris N. Role of motion signals in recognizing subtle facial expressions of emotion. *Br J Psychol* **2008**; 99: 167-189
43. Bouret S, Sara SJ. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci* **2005**; 28: 574-582
44. Bouton ME, Kenney FA, Rosengard C. State-dependent fear extinction with two benzodiazepine tranquilizers. *Behav Neurosci* **1990**; 104: 44-55
45. 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
46. Brady EU, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull* **1992**; 111: 244-255
47. Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *Am J Med* **1982**; 72: 88-94
48. Brede M, Nagy G, Philipp M, Sorensen JB, Lohse MJ, Hein L. Differential control of adrenal and sympathetic catecholamine release by alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Mol Endocrinol* **2003**; 17: 1640-1646
49. 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
50. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II. Clinical studies. *Synapse* **1996**; 23: 39-51
51. Bremner JD. Brain imaging in anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* **2004**; 4: 275-284
52. Brewer C. Beneficial effect of beta-adrenergic blockade on "exam. nerves". *Lancet* **1972**; 2: 435
53. Bucheler MM, Hadamek K, Hein L. Two alpha(2)-adrenergic receptor subtypes, alpha(2A) and alpha(2C), inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice. *Neuroscience* **2002**; 109: 819-826
54. Buffalari DM, Grace AA. Noradrenergic modulation of basolateral amygdala neuronal activity: opposing influences of alpha-2 and beta receptor activation. *J Neurosci* **2007**; 27: 12358-12366
55. Buffalari DM, Grace AA. Chronic cold stress increases excitatory effects of norepinephrine on spontaneous and evoked activity of basolateral amygdala neurons. *Int J Neuropsychopharmacol* **2009**; 12: 95-107
56. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Jr., Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* **1994**; 46: 121-136
57. Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* **1994**; 371: 702-704
58. 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
59. Cahill SP, Foa EB, Hembree EA, Marshall RD, Nacash N. Dissemination of exposure therapy in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* **2006**; 19: 597-610
60. 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

61. Canli T, Sivers H, Whitfield SL, Gotlib IH, Gabrieli JD. Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* **2002**; 296: 2191
62. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)* **2006**; 188: 397-407
63. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* **1987**; 144: 1030-1036
64. Charney DS, Woods SW, Nagy LM, Southwick SM, Krystal JH, Heninger GR. Noradrenergic function in panic disorder. *J Clin Psychiatry* **1990**; 51 Suppl A: 5-11
65. Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD. Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev* **2007**; 27: 266-286
66. Chruscinski A, Brede ME, Meinel L, Lohse MJ, Kobilka BK, Hein L. Differential distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in blood vessels of knockout mice lacking beta(1)- or beta(2)-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* **2001**; 60: 955-962
67. Chruscinski AJ, Rohrer DK, Schauble E, Desai KH, Bernstein D, Kobilka BK. Targeted disruption of the beta2 adrenergic receptor gene. *J Biol Chem* **1999**; 274: 16694-16700
68. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Cameron MM, McAinsh J. beta-Adrenoreceptor-blocking agents and the blood-brain barrier. *Clin Sci (Lond)* **1980**; 59 Suppl 6: 453s-455s
69. Dahlof C. Studies on beta-adrenoceptor mediated facilitation of sympathetic neurotransmission. *Acta Physiol Scand Suppl* **1981**; 500: 1-147
70. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* **1982**; 32: 331-341
71. Darwin CR. The expression of emotion in man and animals. London: John Murray, **1872**
72. Davis M, Redmond DE, Jr., Baraban JM. Noradrenergic agonists and antagonists: effects on conditioned fear as measured by the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology (Berl)* **1979**; 65: 111-118
73. Day HE, Campeau S, Watson SJ, Jr., Akil H. Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* **1997**; 13: 115-139
74. Debiec J, Ledoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience* **2004**; 129: 267-272
75. Debiec J, LeDoux JE. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann N Y Acad Sci* **2006**; 1071: 521-524
76. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, Angermeyer MC, Bernert S, de Girolamo G, Morosini P, Polidori G, Kikkawa T, Kawakami N, Ono Y, Takeshima T, Uda H, Karam EG, Fayyad JA, Karam AN, Mneimneh ZN, Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, de Graaf R, Ormel J, Gureje O, Shen Y, Huang Y, Zhang M, Alonso J, Haro JM, Vilagut G, Bromet EJ, Gluzman S, Webb C, Kessler RC, Merikangas KR, Anthony JC, Von Korff MR, Wang PS, Brugha TS, Aguilar-Gaxiola S, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Zaslavsky AM, Ustun TB, Chatterji S. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* **2004**; 291: 2581-2590
77. Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science* **2002**; 298: 1191-1194
78. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* **2004**; 42: 855-863
79. Domisse CS, Hayes PE. Current concepts in clinical therapeutics: anxiety disorders, Part 2. *Clin Pharm* **1987**; 6: 196-215

80. Drayer DE. Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta blockers. *Pharmacotherapy* **1987**; 7: 87-91
81. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* **2005**; 25: 1325-1335
82. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* **2006**; 32: 570-582
83. Eickhoff SB, Paus T, Caspers S, Grosbras MH, Evans AC, Zilles K, Amunts K. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage* **2007**; 36: 511-521
84. Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* **1969**; 164: 86-88
85. Ekman P. Facial expression and emotion. *Am Psychol* **1993**; 48: 384-392
86. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, Strosberg AD. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science* **1989**; 245: 1118-1121
87. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* **2007**; 164: 1476-1488
88. Faigel HC. The effect of beta blockade on stress-induced cognitive dysfunction in adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* **1991**; 30: 441-445
89. Fairbanks CA, Wilcox GL. Moxonidine, a selective alpha2-adrenergic and imidazoline receptor agonist, produces spinal antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther* **1999**; 290: 403-412
90. 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
91. Ferry B, Magistretti PJ, Pralong E. Noradrenaline modulates glutamate-mediated neurotransmission in the rat basolateral amygdala in vitro. *Eur J Neurosci* **1997**; 9: 1356-1364
92. Ferry B, McGaugh JL. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* **1999**; 72: 8-12
93. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *J Neurosci* **1999**; 19: 5119-5123
94. 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
95. Foa EB, Dancu CV, Hembree EA, Jaycox LH, Meadows EA, Street GP. A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol* **1999**; 67: 194-200
96. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* **1983**; 63: 844-914
97. 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
98. 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
99. Galvez R, Mesches MH, McGaugh JL. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock stimulation. *Neurobiol Learn Mem* **1996**; 66: 253-257
100. Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, Stein EA, Risinger RC. Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport* **2001**; 12: 2779-2783

101. Gean PW, Huang CC, Lin JH, Tsai JJ. Sustained enhancement of NMDA receptor-mediated synaptic potential by isoproterenol in rat amygdalar slices. *Brain Res* **1992**; 594: 331-334
102. George N, Dolan RJ, Fink GR, Baylis GC, Russell C, Driver J. Contrast polarity and face recognition in the human fusiform gyrus. *Nat Neurosci* **1999**; 2: 574-580
103. Gleiter CH, Deckert J. Adverse CNS-effects of beta-adrenoceptor blockers. *Pharmacopsychiatry* **1996**; 29: 201-211
104. Goossens L, Kukulja J, Onur OA, Fink GR, Maier W, Griez E, Schruers K, Hurlmann R. Selective processing of social stimuli in the superficial amygdala. *Hum Brain Mapp* **2009**;
105. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* **1996**; 4: 160-168
106. Gothard KM, Battaglia FP, Erickson CA, Spitler KM, Amaral DG. Neural responses to facial expression and face identity in the monkey amygdala. *J Neurophysiol* **2007**; 97: 1671-1683
107. Granville-Grossman KL, Turner P. The effect of propranolol on anxiety. *Lancet* **1966**; 1: 788-790
108. Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and β -adrenergic blockers. In: Lipton MA, Dimascio A, Killam KF, Hrsg. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1978: 1381-1390
109. Grillon C, Cordova J, Morgan CA, Charney DS, Davis M. Effects of the beta-blocker propranolol on cued and contextual fear conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl)* **2004**; 175: 342-352
110. Grzanna R, Molliver ME. The locus coeruleus in the rat: an immunohistochemical delineation. *Neuroscience* **1980**; 5: 21-40
111. Hamann S. Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci* **2001**; 5: 394-400
112. 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
113. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* **2002**; 17: 317-323
114. 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
115. 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
116. Harwood NK, Hall LJ, Shinkfield AJ. Recognition of facial emotional expressions from moving and static displays by individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard* **1999**; 104: 270-278
117. 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
118. Hatfield T, Spanis C, McGaugh JL. Response of amygdalar norepinephrine to footshock and GABAergic drugs using in vivo microdialysis and HPLC. *Brain Res* **1999**; 835: 340-345
119. Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci* **1994**; 14: 6336-6353
120. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* **2000**; 4: 223-233

121. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* **2002**; 51: 59-67
122. Hayes PE, Schulz SC. Beta-blockers in anxiety disorders. *J Affect Disord* **1987**; 13: 119-130
123. Hecaen H, Angelergues R. Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch Neurol* **1962**; 7: 92-100
124. Hein L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res* **2006**; 326: 541-551
125. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest* (1. Aufl.). Göttingen: Hogrefe, **2001**
126. 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
127. Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* **1996**; 34: 247-261
128. Huang CC, Hsu KS, Gean PW. Isoproterenol potentiates synaptic transmission primarily by enhancing presynaptic calcium influx via P- and/or Q-type calcium channels in the rat amygdala. *J Neurosci* **1996**; 16: 1026-1033
129. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, Secchi R, Sutton J, Eglen RM. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* **1997**; 122: 1339-1344
130. Hurlemann R, Hawellek B, Matusch A, Kolsch H, Wollersen H, Madea B, Vogeley K, Maier W, Dolan RJ. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci* **2005**; 25: 6343-6349
131. Hurlemann R, Matusch A, Hawellek B, Klingmuller D, Kolsch H, Maier W, Dolan RJ. Emotion-induced retrograde amnesia varies as a function of noradrenergic-glucocorticoid activity. *Psychopharmacology (Berl)* **2007a**; 194: 261-269
132. 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* **2007b**; 45: 877-884
133. Hurlemann R. Noradrenergic-glucocorticoid mechanisms in emotion-induced amnesia: from adaptation to disease. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**; 197: 13-23
134. 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
135. Ikegaya Y, Nakanishi K, Saito H, Abe K. Amygdala beta-noradrenergic influence on hippocampal long-term potentiation in vivo. *Neuroreport* **1997**; 8: 3143-3146
136. Itoi K. Ablation of the central noradrenergic neurons for unraveling their roles in stress and anxiety. *Ann N Y Acad Sci* **2008**; 1129: 47-54
137. Izard CE. Innate and universal facial expressions: evidence from developmental and cross-cultural research. *Psychol Bull* **1994**; 115: 288-299
138. Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience* **1998**; 83: 63-79
139. Kamachi M, Bruce V, Mukaida S, Gyoba J, Yoshikawa S, Akamatsu S. Dynamic properties influence the perception of facial expressions. *Perception* **2001**; 30: 875-887
140. 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

141. Kathol RG, Noyes R, Jr., Slymen DJ, Crowe RR, Clancy J, Kerber RE. Propranolol in chronic anxiety disorders. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* **1980**; 37: 1361-1365
142. Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Kojima S, Nakamura K. The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain* **1999**; 122 (Pt 4): 779-783
143. Kellner R, Collins AC, Shulman RS, Pathak D. The short-term antianxiety effects of propranolol HCL. *J Clin Pharmacol* **1974**; 14: 301-304
144. Kensinger EA. Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci* **2004**; 15: 241-251
145. 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
146. Kent JM, Rauch SL. Neurocircuitry of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* **2003**; 5: 266-273
147. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* **2005a**; 62: 593-602
148. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* **2005b**; 62: 617-627
149. Kilts CD, Egan G, Gideon DA, Ely TD, Hoffman JM. Dissociable neural pathways are involved in the recognition of emotion in static and dynamic facial expressions. *Neuroimage* **2003**; 18: 156-168
150. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci* **2009**; 12: 256-258
151. Kornischka J, Cordes J, Agelink MW. [40 years beta-adrenoceptor blockers in psychiatry]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **2007**; 75: 199-210
152. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* **2007**; 146: 317-325
153. Kukulja J, Schlapfer TE, Keyzers C, Klingmuller D, Maier W, Fink GR, Hurlmann R. Modeling a negative response bias in the human amygdala by noradrenergic-glucocorticoid interactions. *J Neurosci* **2008**; 28: 12868-12876
154. Kuraoka K, Nakamura K. Impacts of facial identity and type of emotion on responses of amygdala neurons. *Neuroreport* **2006**; 17: 9-12
155. Kuraoka K, Nakamura K. Responses of single neurons in monkey amygdala to facial and vocal emotions. *J Neurophysiol* **2007**; 97: 1379-1387
156. LaBar KS, Crupain MJ, Voyvodic JT, McCarthy G. Dynamic perception of facial affect and identity in the human brain. *Cereb Cortex* **2003**; 13: 1023-1033
157. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, Limbird LE. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1997**; 94: 9950-9955
158. Lane RD, Chua PM, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* **1999**; 37: 989-997
159. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* **1993**; 30: 261-273
160. Leahey WJ, Neill JD, Varma MP, Shanks RG. Comparison of the efficacy and pharmacokinetics of conventional propranolol and a long acting preparation of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* **1980**; 9: 33-40

161. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* **2007**; 17: R868-874
162. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* **2000**; 23: 155-184
163. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (5. Auflage). Göttingen: Hogrefe, **2005**
164. Leonard CM, Rolls ET, Wilson FA, Baylis GC. Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Behav Brain Res* **1985**; 15: 159-176
165. Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Morrison JH. The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Hum Neurobiol* **1986**; 5: 181-188
166. Lewis DA. The catecholaminergic innervation of primate prefrontal cortex. *J Neural Transm Suppl* **1992**; 36: 179-200
167. 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
168. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* **1996**; 273: 803-805
169. Liu HH, Milgrom P, Fiset L. Effect of a beta-adrenergic blocking agent on dental anxiety. *J Dent Res* **1991**; 70: 1306-1308
170. Lockwood AH. Medical problems of musicians. *N Engl J Med* **1989**; 320: 221-227
171. Mackichan JJ, Pyszczynski DR, Jusko WJ. Dose-dependent disposition of oral propranolol in normal subjects. *Biopharm Drug Dispos* **1980**; 1: 159-166
172. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. *Science* **1996**; 273: 801-803
173. 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
174. 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
175. Marks I, Lovell K, Noshirvani H, Livanou M, Thrasher S. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* **1998**; 55: 317-325
176. Martin-Merino E, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Garcia-Rodriguez LA. Prevalence, incidence, morbidity and treatment patterns in a cohort of patients diagnosed with anxiety in UK primary care. *Fam Pract* **2009**; (Epub ahead of print)
177. McAinsh J, Cruickshank JM. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther* **1990**; 46: 163-197
178. 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
179. 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
180. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science* **2000**; 287: 248-251
181. McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol Learn Mem* **2002**; 78: 539-552
182. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* **2004**; 27: 1-28
183. McNeil JE, Warrington EK. Prosopagnosia: a face-specific disorder. *Q J Exp Psychol A* **1993**; 46: 1-10
184. Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, Petre CO. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2005**; 29: 1214-1224

185. 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
186. Morris JS, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A neuro-modulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* **1998**; 121 (Pt 1): 47-57
187. 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
188. Muller U, Mottweiler E, Bublak P. Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *J Psychopharmacol* **2005**; 19: 21-28
189. Murphy SE, Norbury R, O'Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. *Br J Psychiatry* **2009**; 194: 535-540
190. Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Kojima S. Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol* **1999**; 82: 1610-1614
191. Nakano J, Kusakari T. Effect of beta adrenergic blockade on the cardiovascular dynamics. *Am J Physiol* **1966**; 210: 833-837
192. Neil-Dwyer G. The clinical importance of lipid solubility in beta blockers. *Aviat Space Environ Med* **1981**; 52: S19-22
193. Nelson CA. The recognition of facial expressions in the first two years of life: mechanisms of development. *Child Dev* **1987**; 58: 889-909
194. Nelson CA, Ludemann PM. Past, current, and future trends in infant face perception research. *Can J Psychol* **1989**; 43: 183-198
195. 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* **1993a**; 328: 575-594
196. Nicholas AP, Pieribone VA, Hokfelt T. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience* **1993b**; 56: 1023-1039
197. Nicholas AP, Hokfelt T, Pieribone VA. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. *Trends Pharmacol Sci* **1996**; 17: 245-255
198. Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, Frith CD. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* **1997**; 120 (Pt 3): 515-533
199. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. Short-term antidepressant treatment and facial processing. Functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* **2007**; 190: 531-532
200. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Mol Psychiatry* **2008**; 13: 1011-1020
201. 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* **1999**; 29: 1083-1088
202. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **1971**; 9: 97-113
203. Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nat Neurosci* **2007**; 10: 1095-1102
204. 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

205. Ousdal OT, Jensen J, Server A, Hariri AR, Nakstad PH, Andreassen OA. The human amygdala is involved in general behavioral relevance detection: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging Go-NoGo task. *Neuroscience* **2008**; 156: 450-455
206. 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
207. Paulus MP, Feinstein JS, Castillo G, Simmons AN, Stein MB. Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Arch Gen Psychiatry* **2005**; 62: 282-288
208. Pazos A, Probst A, Palacios JM. Beta-adrenoceptor subtypes in the human brain: autoradiographic localization. *Brain Res* **1985**; 358: 324-328
209. Pegna AJ, Khateb A, Lazeyras F, Seghier ML. Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nat Neurosci* **2005**; 8: 24-25
210. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* **2008**; 9: 148-158
211. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* **2002**; 16: 331-348
212. Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* **2004**; 9: 258-266
213. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* **2004**; 14: 198-202
214. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* **2006**; 57: 27-53
215. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* **2004**; 101: 65-74
216. 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
217. 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
218. 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
219. 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
220. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* **2002**; 51: 189-192
221. Prichard BN, Gillam PM. Use of Propranolol (Inderal) in Treatment of Hypertension. *Br Med J* **1964**; 2: 725-727
222. Przybylski J, Roullet P, Sara SJ. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci* **1999**; 19: 6623-6628
223. Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G. Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci* **1998**; 18: 2188-2199
224. 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

225. Quirk GJ, Gehlert DR. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? *Ann N Y Acad Sci* **2003**; 985: 263-272
226. Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB. Quantitative autoradiography of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1984**; 81: 1585-1589
227. Ramsay I, Greer S, Bagley C. Propranolol in neurotic and thyrotoxic anxiety. *Br J Psychiatry* **1973**; 122: 555-560
228. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* **2000**; 47: 769-776
229. Rauch SL, Shin LM, Wright CI. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* **2003**; 985: 389-410
230. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* **2006**; 60: 376-382
231. Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* **1991**; 11: 344-350
232. Reinders AA, den Boer JA, Buchel C. The robustness of perception. *Eur J Neurosci* **2005**; 22: 524-530
233. Reist C, Duffy JG, Fujimoto K, Cahill L. beta-Adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* **2001**; 4: 377-383
234. Reznikoff GA, Manaker S, Rhodes CH, Winokur A, Rainbow TC. Localization and quantification of beta-adrenergic receptors in human brain. *Neurology* **1986**; 36: 1067-1073
235. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* **2004**; 7: 278-285
236. Rodriguez-Romaguera J, Sotres-Bayon F, Mueller D, Quirk GJ. Systemic propranolol acts centrally to reduce conditioned fear in rats without impairing extinction. *Biol Psychiatry* **2009**; 65: 887-892
237. Rohrer DK, Desai KH, Jasper JR, Stevens ME, Regula DP, Jr., Barsh GS, Bernstein D, Kobilka BK. Targeted disruption of the mouse beta1-adrenergic receptor gene: developmental and cardiovascular effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1996**; 93: 7375-7380
238. Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **1996**; 351: 1433-1444
239. Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**; 103: 6741-6746
240. Routledge PA, Shand DG. Clinical pharmacokinetics of propranolol. *Clin Pharmacokinet* **1979**; 4: 73-90
241. Ruffolo RR, Jr., Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP. Structure and function of alpha-adrenoceptors. *Pharmacol Rev* **1991**; 43: 475-505
242. Sander D, Grafman J, Zalla T. The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci* **2003**; 14: 303-316
243. 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
244. Sato W, Kochiyama T, Yoshikawa S, Naito E, Matsumura M. Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* **2004**; 20: 81-91
245. Scheibner J, Trendelenburg AU, Hein L, Starke K. Alpha2-adrenoceptors modulating neuronal serotonin release: a study in alpha2-adrenoceptor subtype-deficient mice. *Br J Pharmacol* **2001**; 132: 925-933

246. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha_{2C}-adrenoceptor as a neuro-psychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci* **2001**; 68: 2277-2285
247. Seligman LD, Ollendick TH. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: an integrative review. *Clin Child Fam Psychol Rev* **1998**; 1: 125-144
248. Sergent J, Ohta S, MacDonald B. Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* **1992**; 115 Pt 1: 15-36
249. Sergent J, Signoret JL. Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb Cortex* **1992**; 2: 375-388
250. Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* **2008**; 32: 811-830
251. Shekhar A, Sajdyk TS, Keim SR, Yoder KK, Sanders SK. Role of the basolateral amygdala in panic disorder. *Ann N Y Acad Sci* **1999**; 877: 747-750
252. Shekhar A, Truitt W, Rainnie D, Sajdyk T. Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress* **2005**; 8: 209-219
253. Shipley MT, Fu L, Ennis M, Liu WL, Aston-Jones G. Dendrites of locus coeruleus neurons extend preferentially into two pericoerulear zones. *J Comp Neurol* **1996**; 365: 56-68
254. 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
255. Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nicolaou A, Heninger GR, Charney DS. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1993a**; 50: 266-274
256. Southwick SM, Morgan A, Nagy LM, Bremner D, Nicolaou AL, Johnson DR, Rosenheck R, Charney DS. Trauma-related symptoms in veterans of Operation Desert Storm: a preliminary report. *Am J Psychiatry* **1993b**; 150: 1524-1528
257. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, Johnson DR, Heninger GR, Charney DS. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1997**; 54: 749-758
258. 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
259. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H. Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* **1998**; 265: 1927-1931
260. Stephan H, Andy OJ. Quantitative comparison of the amygdala in insectivores and primates. *Acta Anat (Basel)* **1977**; 98: 130-153
261. Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. The alpha_{2a} adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha₂ agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* **1997**; 17: 7157-7165
262. 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
263. 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
264. Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic modulation of oddball responses in humans. *Behav Brain Funct* **2007**; 3: 29
265. Stosberg AD, Nahmias C. G-protein-coupled receptor signalling through protein networks. *Biochem Soc Trans* **2007**; 35: 23-27
266. Sved AF, Cano G, Passerin AM, Rabin BS. The locus coeruleus, Barrington's nucleus, and neural circuits of stress. *Physiol Behav* **2002**; 77: 737-742

267. Swanson LW. The locus coeruleus: a cytoarchitectonic, Golgi and immunohistochemical study in the albino rat. *Brain Res* **1976**; 110: 39-56
268. Tanaka Y, Horinouchi T, Koike K. New insights into beta-adrenoceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2005**; 32: 503-514
269. Tate KM, Briend-Sutren MM, Emorine LJ, Delavier-Klutchko C, Marullo S, Strosberg AD. Expression of three human beta-adrenergic-receptor subtypes in transfected Chinese hamster ovary cells. *Eur J Biochem* **1991**; 196: 357-361
270. Tewes U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (2. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, **1994**
271. Tyrer P. Current status of beta-blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs* **1988**; 36: 773-783
272. Tyrer PJ, Lader MH. Response to propranolol and diazepam in somatic and psychic anxiety. *Br Med J* **1974**; 2: 14-16
273. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, Marmar CR. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* **2003**; 54: 947-949
274. Valentino RJ, Page M, Van Bockstaele E, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor innervation of the locus coeruleus region: distribution of fibers and sources of input. *Neuroscience* **1992**; 48: 689-705
275. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol* **2008**; 583: 194-203
276. Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the co-ordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* **1998**; 10: 743-757
277. Van Bockstaele EJ, Bajic D, Proudfit H, Valentino RJ. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiol Behav* **2001**; 73: 273-283
278. van der Gaag C, Minderaa RB, Keysers C. The BOLD signal in the amygdala does not differentiate between dynamic facial expressions. *Soc Cogn Affect Neurosci* **2007**; 2: 93-103
279. 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
280. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijper JP, Rombouts SA. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* **2005**; 24: 898-909
281. van Stegeren AH, Wolf OT, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Rombouts SA. Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiol Learn Mem* **2007**; 87: 57-66
282. van Stegeren AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol (Amst)* **2008**; 127: 532-541
283. Vankov A, Herve-Minvielle A, Sara SJ. Response to novelty and its rapid habituation in locus coeruleus neurons of the freely exploring rat. *Eur J Neurosci* **1995**; 7: 1180-1187
284. von Zerssen D. *Befindlichkeits-Skala (1. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, **1975**
285. von Zerssen D. *Beschwerde-Liste (1. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe, **1976**
286. Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ. Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron* **2001**; 30: 829-841
287. Vyas A, Jadhav S, Chattarji S. Prolonged behavioral stress enhances synaptic connectivity in the basolateral amygdala. *Neuroscience* **2006**; 143: 387-393

288. Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J* **1967**; 2: 50
289. Walker DL, Davis M. Light-enhanced startle: further pharmacological and behavioral characterization. *Psychopharmacology (Berl)* **2002**; 159: 304-310
290. Walle T, Webb JG, Bagwell EE, Walle UK, Daniell HB, Gaffney TE. Stereoselective delivery and actions of beta receptor antagonists. *Biochem Pharmacol* **1988**; 37: 115-124
291. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* **1998**; 18: 411-418
292. Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion* **2001**; 1: 70-83
293. Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, Davis FC, Kim H, Polis S, McLaren DG, Somerville LH, McLean AA, Maxwell JS, Johnstone T. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science* **2004**; 306: 2061
294. Wheatley D. Comparative effects of propranolol and chlordiazepoxide in anxiety states. *Br J Psychiatry* **1969**; 115: 1411-1412
295. Williams MA, Morris AP, McGlone F, Abbott DF, Mattingley JB. Amygdala responses to fearful and happy facial expressions under conditions of binocular suppression. *J Neurosci* **2004**; 24: 2898-2904
296. Winston JS, O'Doherty J, Dolan RJ. Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage* **2003**; 20: 84-97
297. Wood AJ, Carr K, Vestal RE, Belcher S, Wilkinson GR, Shand DG. Direct measurement of propranolol bioavailability during accumulation to steady-state. *Br J Clin Pharmacol* **1978**; 6: 345-350
298. Woodward DJ, Moises HC, Waterhouse BD, Yeh HH, Cheun JE. Modulatory actions of norepinephrine on neural circuits. *Adv Exp Med Biol* **1991**; 287: 193-208
299. Yang RJ, Mozhui K, Karlsson RM, Cameron HA, Williams RW, Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology* **2008**; 33: 2595-2604
300. Young A, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. *Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test*. San Antonio, Texas: Harcourt Assessment, **2002**
301. Young MP, Scannell JW, Burns GA, Blakemore C. Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex. *Rev Neurosci* **1994**; 5: 227-250
302. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* **2003**; 41: 88-123

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Maier für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit diese umfangreiche Studie an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. med. René Hurlemann für die Chance an diesem hoch interessanten Thema zu arbeiten und für seine äußerst engagierte wissenschaftliche Betreuung meines Dissertationsvorhabens. Ich freue mich sehr darüber, dass aus meiner Projektmitarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe zwei Koautorenschaften auf den entstandenen Publikationen hervorgegangen sind.

Ich bedanke mich bei allen Personen und besonders bei den Mitgliedern der Forschungsgruppe, die mich während der Durchführung der vorliegenden Studie kompetent und hilfsbereit unterstützt haben.

Mein Dank gilt allen Probanden, die durch ihre Teilnahme die vorliegende Studie ermöglichten.

Meinen Eltern danke ich ganz herzlich für die Ermöglichung des Studiums und die Förderung meines Dissertationsvorhabens.