DIE CORTISOLREAKTION AUF AKUTEN PSYCHISCHEN STRESS

– SITUATIVE AUSLÖSER UND KOGNITIV-EMOTIONALE EFFEKTE –

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

in der

Fakultät für Psychologie

der

RUHR – UNIVERSITÄT BOCHUM

vorgelegt von:

Dipl.-Psych. Serkan Het

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät für Psychologie der
RUHR – UNIVERSITÄT BOCHUM

Referent: **Prof. Dr. Oliver T. Wolf**

Koreferent: **Prof. Dr. Irene Daum**

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2009

Danksagungen

Ich möchte meinen herzlichen Dank aussprechen gegenüber den Menschen, die mir wichtig sind und zum Gelingen der vorliegenden Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Als Erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. Oliver Wolf für seine langjährige Unterstützung als Betreuer dieser Arbeit, als Vorgesetzter und als erstklassiger Wissenschaftler danken. Wir kennen uns nun fast 10 Jahre, und in dieser Zeit hat er meine berufliche und persönliche Entwicklung mitverfolgt und stets unterstützt. Nach meinem Studium gab er mir die Chance, als wissenschaftlicher Angestellter in seinem Institut an der Heinrich-Heine Universität mitzuarbeiten. In dieser Zeit haben wir die Ideen, die dieser Arbeit zugrunde liegen entwickelt und umgesetzt. Er überließ mir in meiner wissenschaftlichen und lehrenden Tätigkeit viele Freiheiten, reflektierte gemeinsam mit mir meine Ideen und stand mir bei diversen Problemen zuverlässig mit Rat und Tat zur Seite. Das besondere an der Zusammenarbeit mit ihm ist für mich seine Offenheit, seine Unterstützungsbereitschaft und seine Kollegialität.

Frau Prof. Dr. Irene Daum möchte ich herzlich dafür danken, dass sie sich dazu bereit erklärt hat das Koreferat für diese Arbeit zu übernehmen.

Einen speziellen Dank richte ich an Frau Dipl.-Psych. Daniela Schoofs. Ohne ihr Zutun würde der Großteil der Daten der Placebo-TSST-Studie fehlen. Ich schätze ihre Unterstützung und Wertschätzung und freue mich auf viele weitere wissenschaftliche Gespräche und freundschaftliche Momente mit ihr.

Ich bedanke mich auch bei Dr. Lars Schwabe, der es mir ermöglicht hat, mein derzeitiges Beschäftigungsverhältnis zu verlängern und so in Ruhe diese Arbeit fertig zu stellen.

Herrn Prof. Dr. Clemens Kirschbaum habe ich mein Interesse an der psychoneuroendokrinen Stressforschung und die Zusammenarbeit mit Herrn Wolf zu verdanken. Während meines Studiums hat er mich als wissenschaftliche Hilfskraft engagiert. Dadurch habe ich Erfahrungen mit gängigen Methoden der Stressforschung gesammelt, gelernt, wie Forschung praktisch umgesetzt wird und meinen zukünftigen Betreuer meiner Promotionsarbeit kennengelernt. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Kirschbaum für seine Ideen und seinen experimentellen Beitrag im Rahmen der Placebo-TSST-Studie sowie für seine wertvollen Empfehlungen (z.B. „There's a life beside the lab!“) bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Jutta Wolf und Herrn Dr. Nicolas Rohleder bedanken, die ich ebenfalls durch Herrn Kirschbaum kennengelernt habe. Durch die Zusammenarbeit mit Frau Wolf im Rahmen ihrer Promotionsarbeit sind die Ideen zur Emotionsstudie entstanden. Herr Rohleder hat mich in der Durchführung von TSST-Studien praktisch angelernt. Auch ihm habe ich einen Teil der Daten der Placebo-TSST-Studie zu verdanken.

Ferner möchte ich mich bei Frau Dr. Sabrina Kuhlmann, Frau Dipl.-Psych. Gudrun Ramlow, Frau Dipl.-Psych. Sonja Meyer, Herr Dipl.-Psych. Michael Cugially, Frau Hannah Miss, Herr Patrick Kok, Herr Marcel Piel und Frau Dagmar Zoega bedanken. Sie haben allesamt zu den Studien der vorliegenden Arbeit und zu einer ausgewogenen Arbeitsatmosphäre im Institut für experimentelle Psychologie an der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf beigetragen.

Ein besonderes Dankeschön gilt Frau Dörte Jürgens, die sich bereit erklärt hatte diese und auch andere Arbeiten von mir Korrektur zu lesen und mich grammatikalisch fortzubilden.

Zuletzt möchte ich mich insbesondere bei meiner gesamten Familie bedanken. Meine Eltern und mein Bruder haben mir das Psychologiestudium und die Verhaltenstherapieausbildung ermöglicht. Sie waren stets da für mich, wenn ich sie brauchte. Meine Schwägerin, meine vier Nichten und Neffen und meine Hündin Sissi waren eine wichtige Ablenkung und emotionale Unterstützung. Meinem langjährigen Partner Murat möchte ich, für die Begleitung meiner bisherigen Entwicklung, all die Unterstützung, den Rückhalt und die Bereitschaft zu verzichten, danken.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung 1

2 Historische und gegenwärtige Stresskonzepte 2

2.1 Die Stresskonzepte von Bernard und Cannon 2
2.2 Das Stresskonzept von Selye 2
2.3 Das Stresskonzept von Mason 3
2.4 Das Stresskonzept von Lazarus und Folkman 3
2.5 Das Stresskonzept von McEwen 4
2.5.1 Behaviorale Allostase und allostatische Belastung 5
2.5.2 Physiologische Allostase und allostatische Belastung 6
2.6 Zusammenfassung 7

3 Die physiologischen Stresssysteme 8

3.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) 8
3.1.1 Der Aufbau der HHNA 9
3.1.2 Die Hormone der HHNA 10
3.1.3 Die Regulation der HHNA-Aktivität 11
3.1.4 Modulierende Variablen der HHNA-Aktivität 12
3.2 Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA) 13
3.2.1 Das autonome Nervensystem (ANS) 13
3.2.2 Der Aufbau des Sympathikus und des Parasympathikus 13
3.2.3 Das Nebennierenmark 14
3.2.4 Die Effekte des Sympathikus und des Parasympathikus 15
3.2.5 Die Regulation und Modulation der SNMA-Aktivität 16
3.3 Die Interaktion zwischen der HHNA und der SNMA 16
3.4 Zusammenfassung 17

4 Die Aktivierung der Stresssysteme 18

4.1 Die Erforschung chronischer Stresseffekte 18
4.2 Die Erforschung akuter Stresseffekte 19
4.2.1 Feldstudien akuter Stresseffekte 20
4.2.2 Kontrollierte Laborstudien akuter Stresseffekte 21
4.2.2.1 Physiologisch orientierte Laborstressoren 21
4.2.2.2 Psychologisch orientierte Laborstressoren 22

4.2.2.3 Die Effektivität psychologischer Akutstressoren im Labor 24
4.2.2.4 Ein methodisches Problem von TSST-Studien 26
4.2.2.5 Studie I: Die neuroendokrine Evaluation des Placebo-TSST 26
4.2.2.5a Hypothesen 27
4.2.2.5b Methoden 28
4.2.2.5c Ergebnisse 28
4.2.2.5d Diskussion 29
4.3 Zusammenfassung 30

5 Die Effekte des Steroidhormons Cortisol 31

5.1 Cortisolsynthese und -sekretion 31
5.2 Molekulare Cortisoleffekte 32
5.3 Physiologische Cortisoleffekte 35
5.3.1 Kardiovaskuläre Cortisoleffekte 35
5.3.2 Metabolische Cortisoleffekte 36
5.3.3 Immunologische Cortisoleffekte 36
5.4 Zentralnervöse und psychologische Cortisoleffekte 37
5.4.1 Cortisoleffekte auf die zerebrale Glucoseutilisation 37
5.4.2 Cortisoleffekte auf Wahrnehmungsprozesse 38
5.4.3 Cortisoleffekte auf Aufmerksamkeitsprozesse 38
5.4.4 Cortisoleffekte auf das Gedächtnis 39
5.4.4.1 Tierexperimentelle Befunde 40
5.4.4.2 Wirkmechanismen der mnestischen Cortisol-Effekte 42
5.4.4.2a Die invertierte U-Funktion 42
5.4.4.2b Hippocampus vermittelte mnestische Cortisoleffekte 43
5.4.4.2c Amygdala vermittelte mnestische Cortisoleffekte 45
5.4.4.3 Humanexperimentelle Befunde 48
5.4.4.3a Stresseffekte auf menschliche Konsolidierungs- und Abrufprozesse 48
5.4.4.3b GC-Effekte auf menschliche Konsolidierungs- und Abrufprozesse 49
5.4.4.3c Die Interaktion zwischen GCs und emotionalen Gedächtnisinhalten 51
5.4.4.4 Studie II: Effekte akuter Cortisolgaben auf das menschliche deklarative Gedächtnis – Eine metaanalytische Übersichtsarbeit 53
5.4.4.4a Hypothesen 53
5.4.4.4b Methoden 54
5.4.4.4c Ergebnisse 55
5.4.4.4d Diskussion 56
5.4.5 Cortisoleffekte auf emotionale Prozesse 57

5.4.5.1 Klinische Studien an somatisch erkrankten Patienten 57
5.4.5.2 Klinische Studien an psychisch gestörten Patienten 58
5.4.5.3 Experimentelle Studien an gesunden Probanden 61
5.4.5.4 Studie III: Stressinduzierte Stimmungsveränderungen bei gesunden jungen Frauen unter Einfluss einer Vorbehandlung mit Cortisol 63
5.4.7.4a Hypothesen 64
5.4.5.4b Methoden 64
5.4.5.4c Ergebnisse 65
5.4.5.4d Diskussion 65
5.5 Zusammenfassung 67

6 Allgemeine Diskussion 68

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 68
6.2 Implikation und Diskussion der Ergebnisse 70
6.2.1 Die Bedeutung der Ergebnisse der Placebo-TSST-Studie 70
6.2.2 Kritische Bewertung der Placebo-TSST-Studie 72
6.2.3 Die Bedeutung der Befunde der Metaanalyse 74
6.2.4 Kritische Bewertung der Metaanalyse 77
6.2.5 Die Bedeutung der Affektstudie 81
6.2.6 Kritische Bewertung der Affektstudie 84
6.3 Abschließende Bemerkung 86

7 Literaturverzeichnis 87

8 Anhang – Empirische Studien 130

8.1 Anhang I: Neuroendokrine und psychometrische Evaluation einer Placeboversion des „Trier-Sozial-Stress-Test“ (Studie I) 131
8.2 Anhang II: Eine metaanalytische Übersichtsarbeit zum Einfluss akuter Cortisolgaben auf das menschliche Gedächtnis (Studie II) 144
8.3 Anhang III: Veränderungen der Stimmung bei gesunden, jungen Frauen nach psychosozialen Stress – Effekte einer Vorbehandlung mit Cortisol (Studie III) 159

9 Curriculum Vitae 170

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Das Modell der Allostase und der allostatischen Belastung **5**

Abbildung 2.2: Die vier Typen der physiologischen allostatischen Belastung **7**

Abbildung 3.1: Der Hypothalmus und der Locus coeruleus..... **9**

Abbildung 3.2: Die Nebennieren **10**

Abbildung 3.3: Aufbau des Sympathikus und des Parasympathikus..... **14**

Abbildung 5.1: Neuroanatomische Lokalisation des Hippocampus und der Amygdala..... **43**

Abbildung 5.2: Die noradrenerge Aktivierung der Basolateralen Amygdala (BLA)..... **46**

Abkürzungsverzeichnis

11β-HSD-1 / 11β-HSD-2	= 11β-Hydroxsteroiddehydrogenase-Typ I / -Typ II
ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
AVP	= Argenin-Vasopressin
BLA	= Basolaterale Amygdala
CRH	= Corticotropin-Releasing Hormon
DEX	= Dexamethason
GC / GCs	= Glucocorticoid / Glucorticoide
GR / GRs	= Glucocorticoidrezeptor / Glucocorticoidrezeptoren
HHNA	= Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
LC	= Locus coeruleus
LTP	= Langzeitpotenzierung
MC / MCs	= Mineralocorticoid / Mineralocorticoide
MR / MRs	= Mineralocorticoidrezeptor / Mineralocorticoidrezeptoren
NNM	= Nebennierenmark
NNR	= Nebennierenrinde
NTS	= Nucleus tractus solitarius
PFC	= Präfrontaler Cortex
PNMT	= Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
PTSD	= Posttraumatische Belastungsstörung
PVN	= Paraventrikulärer Nucleus
SNMA	= Sympathikus-Nebennierenmark-Achse
SNS	= Sympathisches Nervensystem
TSST	= Trier-Sozial-Stress-Test
ZNS	= Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Es gibt ein Gefühl, das Menschen oft als eine Art Hintergrundrauschen für viele ihrer täglichen Erfahrungen angeben, und das ist Stress. Aber würde es dem Menschen ohne Stress besser gehen? Diese Frage wird im Folgenden immer wieder aufgegriffen und diskutiert.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden prominente Stresstheorien, die Stressphysiologie und die psychologische Erforschung von Stress im Labor erläutert. Dahingehend wird eine Studie vorgestellt, die das Ziel verfolgte, Grundannahmen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst zu evaluieren. Darüber hinaus wird eine standardisierte Kontrollbedingung hinsichtlich eines populären, psychosozialen Stressprotokolls definiert und neuroendokrinologisch und psychometrisch getestet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die vorgestellte Kontrollbedingung die physiologischen Stresssysteme und das subjektive Stresserleben im Vergleich zu dem psychosozialen Stressprotokoll kaum belastet. Dies entspricht den theoretischen Vorhersagen und spricht dafür die vorgestellte standardisierte Kontrollbedingung in der psychoneuroendokrinen Stressforschung einzusetzen, um so die Qualität und die Aussagen entsprechender Studien verstärken zu können.

Im zweiten Teil dieser Arbeit werden physiologische und psychische Effekte des Stresshormons Cortisol dargestellt. Hierbei werden insbesondere die akute Cortisolwirkung auf das deklarative Gedächtnis und die emotionale Befindlichkeit fokussiert. In einer Metaanalyse belegt der Autor entsprechend einem populären integrativen Modell, dass eine akute Erhöhung der Cortisolkonzentration im Plasma den Abruf von Informationen aus dem deklarativen Gedächtnis beeinträchtigt. Weiterhin wird in dieser Studie belegt, dass in Abhängigkeit von der tagesrhythmischen, endogenen Cortisolausschüttung die Akquisition von Informationen und die deklarative Gedächtnisleistung gefördert oder beeinträchtigt wird. In der letzten Studie wird gezeigt, dass Cortisol affektmodulierende Wirkungen hat, indem es die negative emotionale Belastung infolge einer akuten, psychosozialen Stresssituation abmildert.

Abschließend werden im letzten Kapitel dieser Arbeit die Befunde dieser Studien erklärt, mit der gegenwärtigen Befundlage verglichen, kritisch bewertet und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die psychoneuroendokrinologische Stressforschung diskutiert. Dabei wird die eingangs formulierte Fragestellung, ob Stress notwendig ist oder nicht in Anlehnung an ein aktuelles, integratives Stresskonzepts erneut aufgegriffen und diskutiert.

2 Historische und gegenwärtige Stresskonzepte

Menschen gebrauchen den Begriff „Stress“ in ihrem Alltag, um Zustände der Belastung und Anspannung zu beschreiben. Dabei wird Stress im Allgemeinen beschrieben als eine durch spezifische äußere und/oder innere Reize (Stressoren) hervorgerufene psychische und physiologische Reaktion, die zur Bewältigung besonderer Anforderungen befähigt (Goldstein & Kopin, 2007). Diese globale Kurzdefinition ist zurückzuführen auf empirisch gestützte, wissenschaftliche Definitionsversuche, wovon die wichtigsten nachfolgend dargestellt werden.

2.1 Die Stresskonzepte von Bernard und Cannon

Grundstein aller Stresskonzepte ist Bernards (1878) Vorstellung über das Zusammenspiel zwischen externen und internen Bedingungen. Demnach wird Leben gewährleistet, wenn interne Bedingungen trotz sich verändernder externer Bedingungen konstant gehalten werden. Bernard (1878) definierte in dem Zusammenhang den Begriff „Milieu Intérieur“ und beschrieb damit die Aktivierung des Gehirns und des Körpers infolge physiologischer und/oder psychologischer Beanspruchung. Cannon (1929; 1935) knüpfte an dieses Konzept an und bezeichnete den Prozess der Aufrechterhaltung interner Bedingungen als „Homöostase“. Wird dem Säugetiergehirn ein nicht optimaler interner Zustand gemeldet, dann aktiviert es automatisch behaviorale, autonome und endokrine kompensatorische Mechanismen zur Wiederherstellung der Homöostase (Cannon, 1935). Nach Cannon (1935) erfolgt die Wiederherstellung durch die „Notfallreaktion“, die von ihm auch als „Kampf-oder-Flucht-Reaktion“ bezeichnet wurde. Hierbei wird der Organismus sekundenschnell darauf vorbereitet, die Quelle der Bedrohung zu beseitigen oder der Situation zu entfliehen.

2.2 Das Stresskonzept von Selye

Durch die Arbeiten von Cannon (1935) beeinflusst, untersuchte Selye (1936) körperliche Veränderungen nach Dauerstress und verdeutlichte den Zusammenhang zwischen chronischem Stress und gesundheitlichen Schäden. Demnach bewirken unterschiedliche Reize, Situationen und Anforderungen ein und dieselbe physiologische Reaktion, auch wenn die daraus resultierenden Handlungen unterschiedlich sind (1956). Die Stressreaktion ist somit eine unspezifische Adaptationsleistung des Körpers, die darauf abzielt, die Funktionen des Organismus aufrechtzuerhalten. Sie ist qualitativ immer dasselbe Muster körperlicher und

biochemischer Veränderungen. Auslöser können sowohl physikalischer als auch psychologischer Art sein, können gesundheitsschädlich und unangenehm oder notwendig und befriedigend (Eustress vs. Distress) sein. Das Kernstück der Theorie ist das „Allgemeine Adaptationssyndrom“, das die unspezifische Stressreaktion beschreibt und aus den drei Phasen „Alarmreaktion“, „Widerstand“ und „Erschöpfung“ besteht. Eine ausführliche Beschreibung dieser Phasen findet sich bei Selye (1976). Die biochemischen Abläufe während dieser Phasen erklärt Selye (1956) neuroendokrinologisch überwiegend durch die Effekte der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA).

2.3 Das Stresskonzept von Mason

Mason (1968a, b) kritisierte Selyes „Unspezifitätsannahme“ und bewertete seine Annahmen als überwiegend physiologisch orientiert. Diverse Studienergebnisse zusammenfassend schlussfolgerte er, dass psychosoziale Reize als Auslöser genauso wichtig sind, wie pharmakologische und physiologische Einflüsse. Die Stressreaktion eines Menschen kann nur unter Berücksichtigung seiner früheren Erfahrungen, seines Bewältigungsstils und seiner individuellen Wertmaßstäbe für Gefahrensituationen vorhergesagt und erklärt werden (Mason, 1968a, b). Zudem wird die Aktivierung der physiologischen Stresssysteme durch situative Faktoren wie (a) Neuheit, (b) Unvorhersagbarkeit (Kontrollverlust), (c) Antizipation negativer Konsequenzen und (d) Selbstbetroffenheit (Ego-Involvement) mitbestimmt. Somit resultieren Stressreaktionen auch aus kognitiven Prozessen, was verdeutlicht, dass es sich hierbei um eine sehr spezifische Anpassungsleistung handelt (Mason, 1968a, b).

2.4 Das Stresskonzept von Lazarus und Folkman

Das Stresskonzept von Lazarus und Folkman (1984) thematisiert die Bedeutung von kognitiven Prozessen, die zwischen der Anforderungssituation und der Aktivität der physiologischen Stresssysteme entstehen. Ausgehend von der Frage, wie es zu interpretieren ist, wenn ein Stressreiz vorhanden ist, das Individuum aber nicht mit einer Stressreaktion darauf antwortet, kritisieren sie ebenfalls Selyes Unspezifitätsannahme. Stress wird hierbei definiert als ein Ereignis, in dem äußere und/oder innere Anforderungen die Anpassungsfähigkeit eines Individuums beanspruchen und/oder übersteigen. Dabei werden Anforderungen von unterschiedlichen Individuen unterschiedlich bewertet, in Abhängigkeit von ihrer Lebenssituation, ihren Lebenszielen, ihren Bewältigungskompetenzen und ihrer eigenen Selbstbewertung. Ein Ereignis ist in seiner natürlichen Form nie stressig. Es „stresst“ erst in Abhängigkeit von „sub-

jektiven Moderatorvariablen“. Die wichtigsten subjektiven Moderatorvariablen sind (a) die kognitive Bewertung einer Anforderung als Bedrohung oder Herausforderung („Primary Appraisal“) und (b) die Einschätzung der eigenen Ressourcen zur Bewältigung der Anforderung („Secondary Appraisal“) im Sinne des Selbstwirksamkeitskonzeptes (Bandura, 1977). Der Zusammenhang zwischen kognitiven Prozessen und resultierenden physiologischen Veränderungen wird von den Autoren nicht beschrieben.

2.5 Das Stresskonzept von McEwen

Das Homöostaseprinzip bestimmt alle Stresskonzepte. Stress wird daher als eine (wahrgenommene) Bedrohung der Homöostase („inneres Gleichgewicht“) definiert, die eine spezifische Reaktion hervorruft, in Abhängigkeit von der Art der Bedrohung, der individuellen Bewertung des Stressors sowie der Selbsteffizienz (Goldstein & Kopin, 2007). Das Konzept von McEwen (1998a, b) beruht auch auf dieser Definition. Es handelt sich hierbei um ein integratives Konzept, das physiologische und psychologische Stressmechanismen vereinigt. Es ist mit anderen integrativen Modellen (z.B. Levin & Ursin, 1991; Biondi & Picardi, 1999) vergleichbar und bei der Erklärung komplexer Gesundheitsphänomene hilfreich.

Ausgehend von der Fragestellung, was „Stress“ bedeutet, erklärt das Konzept, wie frühere Belastungssituationen Resilienz und Krankheitsentwicklungen beeinflussen. Die zentrale Annahme ist, dass sowohl die behavioralen als auch die physiologischen Stressreaktionen kurzfristig schützende und adaptive, jedoch langfristig schädliche Effekte haben (McEwen, 1998a, b). Die Konstrukte „Allostase“ und „allostatische Belastung“ sind Kernstücke dieses Stresskonzepts. „Allostase“ wurde von Sterling und Eyer (1988) als die Anpassung des kardiovaskulären Systems an diverse Ruhe- und Aktivitätszustände definiert. Dementsprechend definiert McEwen (1998a, b) Allostase als die Anpassung eines Individuums an eine Stresssituation durch Aufrechterhaltung der Homöostase mit Hilfe von Veränderungen. Diese Veränderungen erfolgen sowohl auf behavioraler als auch auf physiologischer Ebene. Das Konstrukt „Allostatische Belastung“ wurde erstmals durch McEwen und Stellar (1993) definiert und beschreibt die Abnutzung des Organismus („wear and tear“) durch wiederholte Erfahrungen von Allostase. Der Zusammenhang zwischen wahrgenommener Stresssituation, Allostase und allostatischer Belastung ist in Abbildung 2.1 dargestellt. Im Prinzip ist die allostatische Belastung der vom Organismus zu zahlende „Preis der Allostase“. Die Effekte der allostatischen Belastung werden erst im langfristigen Verlauf deutlich. Sie hängen davon ab, wie effizient/angemessen die physiologischen und behavioralen Stressreaktionen wirken

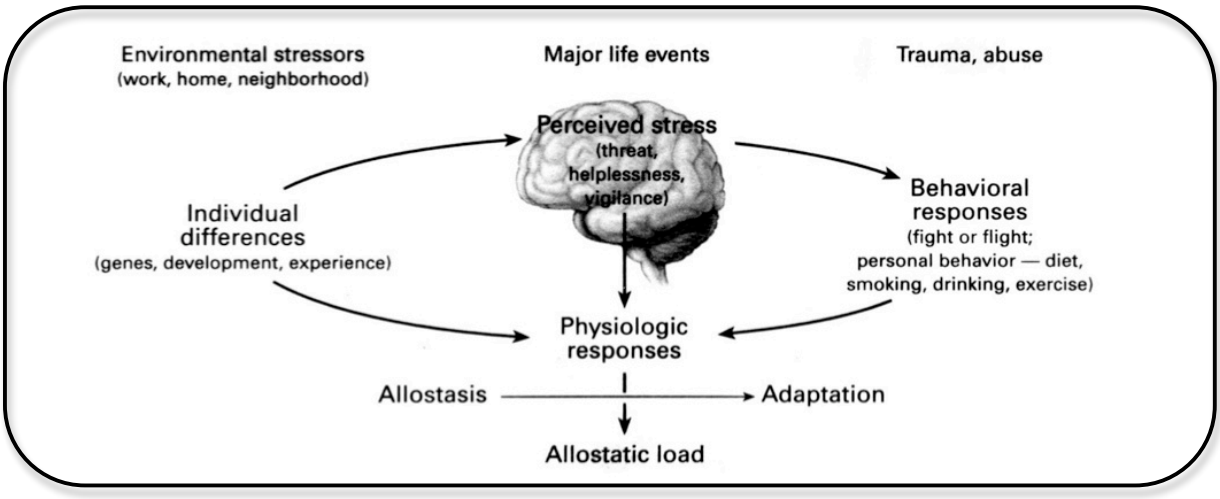

Abbildung 2.1: Das Modell der Allostase und der allostatischen Belastung

Das Gehirn koordiniert das Stresserleben und die notwendigen behavioralen und physiologischen Reaktionen. Sie sind abhängig von früheren oder gegenwärtigen Erfahrungen (z.B. Missbrauch, Vernachlässigung, Arbeitsstress), genetischen Einflüssen und dem eigenen Verhalten. Aus der Aktivierung physiologischer und behavioraler Reaktionen resultiert eine Anpassung an die Stresssituation („Allostasis"). Daher sind Stressreaktionen kurzfristig schützend und funktional. Die allostatische Belastung ist der kumulierte Effekt allostatischer Ereignisse über die Zeit (Quelle: McEwen, 1998b).

oder wie oft ein Individuum mit stressigen Herausforderungen konfrontiert wurde. Allostatische Belastung entspricht daher sowohl dem Zustand der „Überforderung durch zuviel Stress" als auch einer genetisch- und/oder entwicklungsbedingten Ineffizienz in der Bewältigung täglicher Herausforderungen des Lebens beim Versuch Allostase zu erreichen (McEwen, 1998a, b). Empirische Evaluationen des Modells finden sich bei Seeman, Singer, Rowe, Horwitz und McEwen,(1997) und Schnorpfeil et al. (2003).

2.5.1 Behaviorale Allostase und allostatische Belastung

Stressassoziierte Verhaltensweisen sind z.B. Feindseligkeit oder Kooperation, Risikoverhalten oder Selbstschutz, Konsum psychotroper Substanzen oder Aushalten, Aktivität oder Rückzug (McEwen, 1998a, b). Diese Verhaltensweisen wirken kurzfristig unterstützend. Einige davon wirken jedoch langfristig schädlich und erhöhen die allostatische Belastung.

Nach McEwen (1998a, b) erzeugen drei Faktoren der behavioralen Ebene interindividuelle Reaktionsunterschiede in Stresssituationen: (a) die individuelle Interpretation der Situation, (b) die körperliche Fitness und (c) gelernte Stressbewältigungsreaktionen.

Wird eine Situation als gefährlich interpretiert, so werden Verhaltensweisen aktiviert, die hilfreich sind, die Gefahr zu beenden oder zu vermeiden (Flucht- und Vermeidungsverhalten). Dies ist der Fall, wenn die Person davon überzeugt ist, die Gefahr nicht bewältigen zu können. Ist die Person davon überzeugt, die Gefahr zu meistern, stellt sie sich der Gefahr. In beiden Fällen kommt es zur Aktivierung der physiologischen Stressachsen und zur Ausschüttung entsprechender Hormone. Bewertet eine Person eine eigentlich ungefährliche Situation immer wieder als gefährlich, so kommt es auch hierbei zu einer wiederholten Aktivierung der Stressachsen, was McEwen (1998a, b) als ineffiziente Aktivierung bezeichnet.
Interindividuelle Unterschiede in einer Stresssituation werden auch durch die körperliche Fitness bedingt. Körperlich trainierte Menschen können körperlich anstrengende Aufgaben besser bewältigen, als untrainierte oder adipöse Menschen (z.B. Brindley & Rolland, 1989).
Zuletzt sind die lerngeschichtlich bedingten Stressbewältigungsreaktionen zu erwähnen. So können Stresssituationen bei Individuen übermäßigen Zigaretten- und/oder Alkoholkonsum, restriktives Essverhalten, einseitige Ernährung, übertriebene (sportliche) Aktivitäten oder Passivität auslösen, was jeweils kurzfristig erleichternd, aber langfristig belastend wirkt.

2.5.2 Physiologische Allostase und allostatische Belastung

Auf physiologischer Ebene fokussiert das Konzept die kurz- und langfristigen Effekte der stressassoziierten körperlichen Veränderungen, die primär durch die Sekretion von Steroiden und Katecholaminen aus der Nebenniere vermittelt werden. Diese Substanzen bezeichnet McEwen (1998a, b) als „physiologische Stressmediatoren“. Kurzfristig wirken sie protektiv und unterstützend bei der Anpassung des Organismus an die gegebene Belastungssituation (physiologische Allostase). Langfristig haben diese Hormone in anhaltenden, hohen Konzentrationen schädliche Effekte (physiologische allostatische Belastung). Beispielsweise bewirkt die Freisetzung des Hormons Cortisol aus der Nebennierenrinde eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels, so dass mehr Energie zur Verfügung steht. Langfristig kann eine chronisch erhöhte Cortisolkonzentration im Blut eine Insulinresistenz von Körperzellen erzeugen, was das Krankheitsbild Diabetes Mellitus Typ II bewirken kann (z.B. Brindley & Rolland, 1989). McEwen (1998a, b) unterscheidet vier Arten physiologischer allostatischer Belastung, die übersichtlich in Abbildung 2.2 dargestellt und erklärt werden.

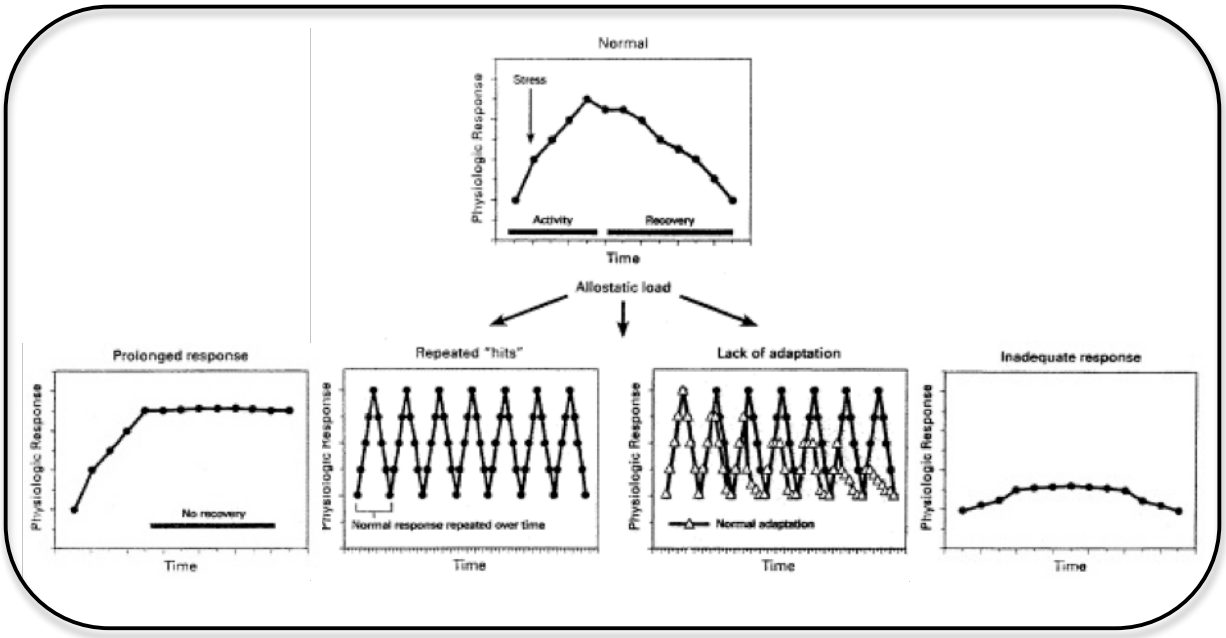

Abbildung 2.2: Die vier Typen der physiologischen allostatischen Belastung

Ausgehend von der natürlichen Allostase infolge einer Belastung (oben) werden vier Typen der physiologischen, allostatischen Belastung unterschieden. „Prolonged response" zeigt, dass eine Wiederherstellung des Ausgangszustandes bzw. der normalen Tagesrhythmik der Hormone nicht möglich ist. „Repeated hits" zeigt den Fall der wiederholten Ausschüttung von Stresshormonen infolge von vielen belastenden Ereignissen. „Lack of adaptation" zeigt eine übermäßige, „ineffiziente" Ausschüttung von Stresshormonen bei einem Stressor, der wiederholt auftritt (weiß gepunktete Verlaufskurve verdeutlicht den eigentlich erwarteten Fall der Habituation an den Stressor). „Inadequate response" verdeutlicht eine „unangemesse" neuroendokrine Stressreaktion, die dazu führt, dass assoziierte physiologische Systeme dysfunktional reagieren (Quelle: McEwen, 1998a).

2.6 Zusammenfassung

Diverse Definitionsversuche von Stress wurden vorgestellt. Alle Stressmodelle unterliegen dem Prinzip der Homöostase, was als „gemeinsamer Nenner" definiert werden kann. Frühere Ansätze waren eher physiologisch konstruiert. Durch die Arbeiten von Mason (1968a, b) und Lazarus und Folkmann (1984) wurde die Relevanz psychologischer Variablen hervorgehoben. Gegenwärtige Stressmodelle sind multifaktoriell definiert. Zentrale Determinanten der Stressreaktion sind biologische Prädispositionen, frühere und gegenwärtige Belastungssituationen, die kognitive Bewertung der Situation, die individuelle Lerngeschichte und erworbene Bewältigungsreaktionen. Das von McEwen (1998a,b) definierte Stresskonzept integriert diese Faktoren und ist äußerst populär. Dennoch liegt eine allgemeingültige Stressdefinition nicht vor, da Stress als ein multifaktorielles Geschehen verstanden wird, das nicht kurzerhand definiert werden kann. Dies bedeutet, dass Stresserleben multivariat zu erfassen ist, um etwaige Forschungsbefunde valide interpretieren zu können (Goldstein & Kopin, 2007).

3 Die physiologischen Stresssysteme

Stress beginnt immer im zentralen Nervensystems (ZNS), das die beiden wichtigsten physiologischen Stresssysteme, nämlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) und die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA) aktiviert (Chrousos, 1998a). Wird ein Individuum mit einer die Homöostase belastenden Situation konfrontiert, so wird das ZNS über diese Bedrohung durch sensorische Fasern informiert. Infolge dessen kommt es zu einer Aktivierung bestimmter Zellkerne im Zwischenhirn und dem Hirnstamm. In Abbildung 3.1 sind einige Hypothalamus- und Hirnstamm-Kerngebiete (Nuclei) dargestellt. Im Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus bewirkt Stress eine Aktivierung kleinzelliger (parvozelluläre) Neurone. Sie produzieren das Peptidhormon Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP). Im Hirnstamm werden noradrenge Kerngebiete aktiviert. Hierzu gehört insbesondere der Locus coeruleus (LC), der sowohl die Aktivität der HHNA als auch der SNMA beeinflusst. Der LC und der PVN sind über eine positive Rückkopplungsschleife miteinander verbunden, so dass die Aktivierung eines Kerngebiets die Aktivierung des anderen bewirkt. Diese positive Rückkopplungsschleife besteht einerseits aus Projektionsfasern, die von den CRH freisetzenden Neuronen des lateralen PVN zum Hirnstamm ziehen und andererseits aus noradrengen Fasern, die vom LC über das aufsteigende noradrenge Fasersystem zum PVN projizieren (Van de Kar & Blair, 1999; Dunn, Swiergiel & Palamarchouk, 2004). Daher kommt es unter Stressbedingungen meistens zu einer Aktivierung beider Stresssysteme. Die SNMA verursacht über neuronale Verbindungen eine sekundenschnelle Anpassung des Organismus an plötzliche Belastungen, während die HHNA über den Blutweg (humorale Innervation) eine langsame Anpassung an länger andauernde Belastungen ermöglicht (Sapolsky, Romero & Munck, 2000). Die Hauptaufgabe dieser Stresssysteme besteht darin, die grundlegende Homöostase aufrechtzuerhalten (Goldstein & Kopin, 2007). Im Folgenden werden diese beiden Stresssysteme erläutert.

3.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Zunächst werden der Aufbau und die primären Hormone der HHNA erläutert. Daraufhin werden Moderatorvariablen sowie die Regulation der HHNA-Aktivität beschrieben.

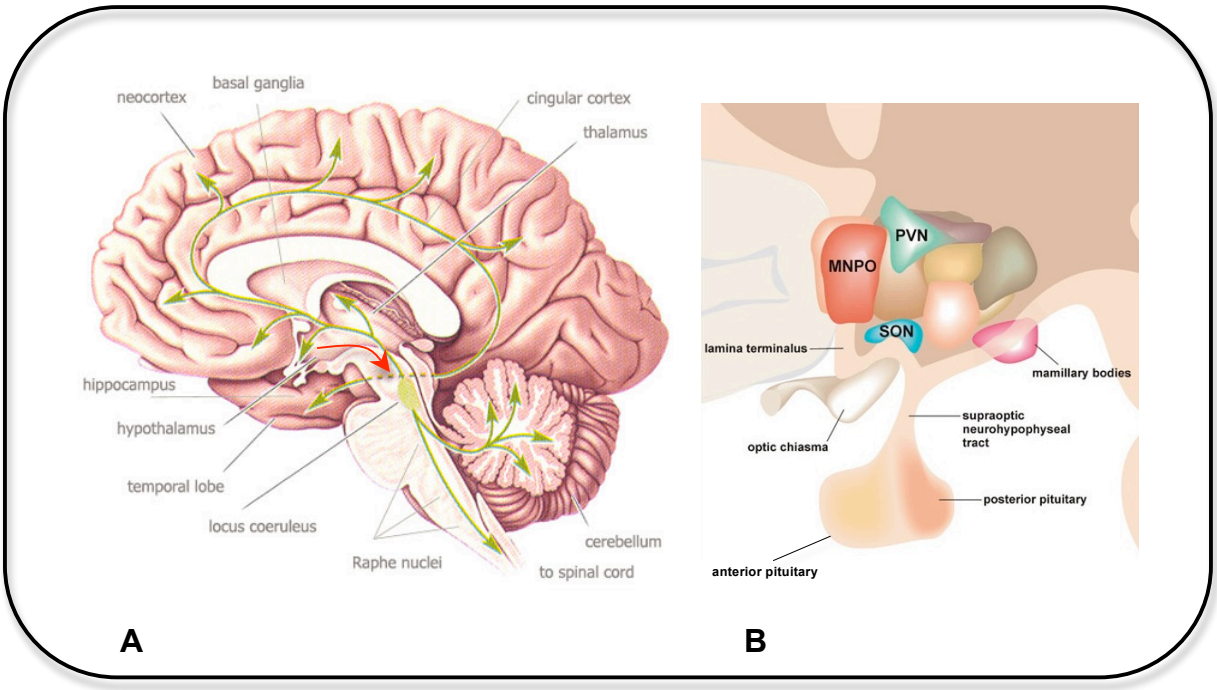

Abbildung 3.1: Der Hypothalmus und der Locus coeruleus

Abbildung A verdeutlicht die auf- und die absteigenden, noradrengen Fasern des Locus coeruleus (LC) im Hirnstamm. Hypothalamus und LC innervieren sich gegenseitig. Abbildung B zeigt eine Vergrößerung des Hypothalamus und den dazugehörigen Kerngebieten. Beschriftet sind der Nucleus paraventricularis (PVN), der Nucleus präopticus (MNPO) und der Nucleus supraopticus (SON). Der Hypothalamus ist über das Infundibulum mit der Adenohypophyse („anterior pituitary“) und der Neurohyphyse („posterior pituitary“) verbunden. Die Zellen der Neurohypophyse werden neuronal innerviert. Hingegen beeinflussen die hypothalamischen Nuclei die Adenohypophyse nur über den Portalkreislauf (Quelle: Holmes, Landry & Granton, 2003).

3.1.1 Der Aufbau der HHNA

Die HHNA besteht aus dem PVN, der Adenohypophyse und der Nebennierenrinde. Der Hypothalamus umfasst den Boden des Zwischenhirns, beansprucht ca. 0,4% (5g) des Gesamtvolumens des Zentralnervensystems (ZNS) und steuert viele lebenswichtige Funktionen. Er ist für den Erhalt der Homöostase die wichtigste Hirnregion und wird in drei Zonen unterteilt: eine periventrikuläre, mediale und laterale Zone. Im medialen Hypothalamus werden mehrere Kerngebiete unterschieden (siehe Abbildung 3.1 B). Im unteren Bereich des Hypothalamus entspringt die Hypophyse (Jänig, 1997). Die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) ist mit dem Hypothalamus über das Infundibiulum (Hypophysenstiel) verbunden (siehe Abbildung 3.1 B). Relevant für die HHNA ist die Adenohypophyse, die ein Konglomerat ausschließlich hormonproduzierender Zellen darstellt. Eine Übersicht über diese Hormone, ihre Funktionen und die synthetisierenden Zellen findet sich bei Norman und Litwack (1997).

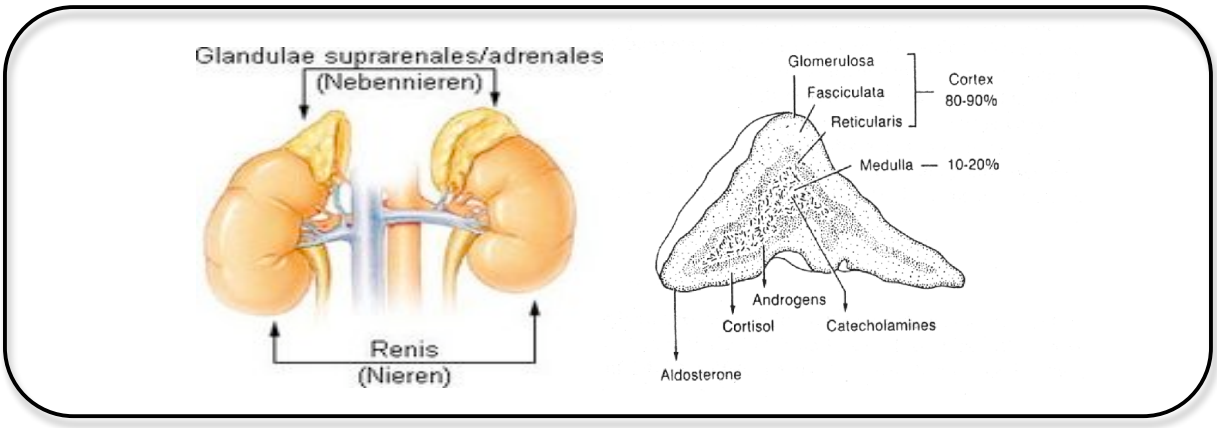

Abbildung 3.2: Die Nebennieren

Im Querschnitt (rechts) wird der mehrschichtige Aufbau der Nebennieren deutlich. Die Rinde („Cortex“) hat einen Anteil von 80-90% Die äußere Schicht (Zona glomerulosa) produziert Mineralocorticoide (z.B. Aldosteron, Desoxycorticosteron). Die Zona fasciculata (70% der Rinde) produziert Glucocorticoide (z.B. Cortisol). Die innerste Schicht (Zona reticularis) synthetisiert überwiegend männliche Geschlechtshormone (z.B. DHEA - Dehydroepiandrosteron) und Glucocorticoide (Quelle: O`Brien, 2001).

Die Nebennieren (Glandula suprarenales) sind zwei kleine, unterschiedlich geformte Drüsen, die den oberen Nierenpolen wie Pyramiden aufliegen. Jede wiegt beim Menschen etwa 4-5g und kann unter Stress um mehr als 50% an Gewicht zunehmen. Abbildung 3.2 zeigt, dass sie aus einer Nebennierenrinde (NNR) und einem Nebennierenmark (NNM) bestehen. Das Mark (Medulla) hat einen Volumenanteil von 10-20% und produziert Katecholamine. Die Rinde produziert Steroidhormone und hat einen dreischichtigen Aufbau (O`Brien, 2001).

3.1.2 Die Hormone der HHNA

Die primären Hormone der HHNA sind CRH, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und das Glucocorticoid (GC) Cortisol. Stress bewirkt die Aktivierung der Neurone des PVN des Hypothalamus, woraufhin diese CRH und AVP produzieren und in die Eminentia Mediana, eine gefäßreiche Region an der Basis des Hypothalamus, freisetzten. CRH und AVP können problemlos die dünnen und weitmaschigen Kapillarwände des Portalkreislaufs im Bereich der Eminentia Mediana und im Bereich der adenohypophysären Zellen passieren. Auf der Oberfläche verschiedener adenohypophysärer Zellen werden CRH- und AVP-Rezeptoren exprimiert. CRH bewirkt in diesen Zellen zusammen mit AVP die Synthese und Sekretion von ACTH und β-Endorphin. Somit wirkt AVP als Co-Releasing-Hormon und verstärkt die CRH-Wirkung in der Adenohypophyse (Buckingham, 2006; Sam & Frohman, 2008).

ACTH ist ein glandotropes Hormon. Seine Zieldrüse ist die Nebennierenrinde. Es passiert problemlos die Kapillarwände im Bereich der adenohypophysären Zellen und tritt so in den

großen Blutkreislauf des Organismus ein. Gelangt das Molekül zur NNR, bindet es an spezifische Rezeptoren vorwiegend in der Zona fasciculata und bewirkt die Synthese von Corticosteroiden (Mineralocorticoiden (MCs) und GCs), die in den Blutkreislauf des Organismus freigesetzt werden. Dabei induziert ACTH im Bereich der NNR eine Vasodilatation und erleichtert so den Homonen den Übergang ins Blut (Buckingham, 2006). Cortisol und Corticosteron sind die wichtigsten Vertreter der GCs. Während Nagetiere überwiegend Corticosterone synthetisieren, bestehen 95% der im menschlichen Organismus produzierten GCs aus Cortisol. Etwa 70 – 85% des sezernierten Cortisols bindet sich im Blutplasma an das Corticosteroid-bindende-Globulin (CBG/Transkortin). Weitere 15 – 20% lagern sich an das Transportprotein Albumin an und ca. 5% binden an die Membran von Erythrozyten. Nur 5 – 10% des freigesetzten Cortisols zirkulieren ungebunden im Körper. Dieser Anteil stellt die biologisch wirksame Cortisolfraktion dar, weil nur ungebundene Moleküle in Zielzellen eindringen und sich an Rezeptoren binden können (Norman & Litwack, 1997; Sam & Frohman, 2008).
Die HHNA-Aktivität wird meistens über die Bestimmung der Konzentration von ACTH und Cortisol im Plasma oder der Cortisolkonzentration im Speichel erfasst. Das Speichelcortisol ist ungebunden und korreliert mit $r \geq .90$ mit der ungebunden Cortisolfraktion im Blutplasma (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Hellhammer, Wust & Kudielka, 2009).

3.1.3 Die Regulation der HHNA-Aktivität

Die Aktivität der HHNA wird über negative Rückkopplungsschleifen reguliert. Cortisol reguliert die eigene Synthese, indem es die Aktivität der ACTH-Neurone in der Hypophyse, und der CRH-Neurone im PVN beeinflusst (Jones, Hillhouse & Burden, 1977; Keller-Wood & Dallman, 1984; Sam & Frohman, 2008). Auch ACTH übt eine hemmende Wirkung auf die CRH-Neurone aus (Buckingham, 2006). Ferner sind der präfrontale Cortex (PFC; z.B. Kern et al., 2008) und der Hippocampus, der zahlreiche Verbindungen zum Hypothalamus, eine hemmende Wirkung auf die Aktivität der CRH-Neurone im PVN und eine hohe Dichte an Corticosteroidrezeptoren aufweist (Jacobson & Sapolsky, 1991; Jacobson, 2005; Buchanan, Tranel & Kirschbaum, 2009) für die HHNA-Regulation wichtig. Prinzipiell wird zeitabhängig und auch in Abhängigkeit von der Plasmacortisolkonzentration zwischen der schnellen (innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Cortisolausschüttung), der verzögerten (frühestens 45 Minuten nach Cortisolausschüttung) und der langsamen (mehrere Stunden oder Tage nach der Cortisolausschüttung) Rückkopplung hinsichtlich der HHNA-Aktivität unterschieden. Die ersten beiden Rückkopplungsprozesse werden unter physiologischen Bedingungen (z.B. Stress) beobachtet und bewirken eine Hemmung der CRH- und ACTH-Ausschüttung. Die

langsame negative Rückkopplung ist eine Folge von chronisch erhöhtem Cortisolspiegel (z.B. Morbus Cushing) und bewirkt eine Reduktion der basalen und der stimulierten CRH- und ACTH-Werte (Sam & Frohman, 2008). Erklärt werden diese Rückkopplungsschleifen durch die zwei Arten von Corticosteroidrezeptoren (siehe Abschnitt 5.2). Über den regulierenden Einfluss sonstiger Gehirnregionen und Substanzen auf die HHNA (z.B. Amygdalakerngebiete, katecholaminerge Fasern des LC und des Nucleus raphé, Zytokine, Leptin) berichten Van de Kar und Blair (1999), Besedovsky et al. (2000) und Jacobson (2005).

3.1.4 Modulierende Variablen der HHNA-Aktivität

Es konnten diverse Variablen identifiziert werden, die sowohl die basale als auch die stressassoziierte HHNA-Aktivität beeinflussen. Zunächst sei der circadiane Rhythmus der HHNA erwähnt, der über eine direkte Verbindung zwischen dem PVN und Nucleus suprachiasmaticus erklärt wird. Im Ruhezustand kommt es an einem Tag zu 9 – 15 voneinander abgrenzbaren Sekretionsperioden von CRH, ACTH und Cortisol (Van Cauter, 1990). Hingegen beobachtete Chrousos (1998b) 1 – 3 Sekretionsschübe pro Stunde. Prinzipiell ist die HHNA-Aktivität in der zweiten Nachthälfte, zum Morgen hin, am höchsten und am späten Abend am niedrigsten (Sam & Frohman, 2008). Dabei wird die circadiane Cortisolausschüttung nicht durch die Häufigkeit, sondern durch die Amplitude der ACTH-Ausschüttung und durch die gegebenen Lichtverhältnisse bestimmt (Chrousos, 1998b; Albers, 2001).

Kudielka, Hellhammer und Wüst (2009) beschreiben weitere modulierende Variablen der HHNA-Aktivität. Dazu zählen Geschlecht, Alter, Habituationsfähigkeit, Nahrungsaufnahme, Zigaretten-, Koffeein- und Alkoholkonsum, frühkindliche Stresserfahrungen, genetische Einflüsse, soziale Unterstützung, Persönlichkeitseigenschaften, körperliche Fitness, chronischer Stresszustand sowie die Einnahme von Medikamenten. Beispielsweise konnten diverse Studien nachweisen, dass Männer infolge einer akuten, psychosozialen Belastungssituation im Labor eine fast doppelt so hohe freie Cortisolkonzentration aufweisen wie Frauen (z.B. Kirschbaum, Wust & Hellhammer, 1992). Eine genaue Analyse dessen verdeutlichte die Bedeutung des weiblichen Menstruationszyklus. Frauen zeigen infolge einer akuten Stresssituation in der Lutealphase ihres Zyklus Cortisolwerte, die vergleichbar sind mit denen der Männer. Hingegen zeigen sie in der Follikelphase niedrigere Werte, die vergleichbar sind mit den Werten von Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer & Hellhammer, 1999; Kudielka & Kirschbaum, 2005). Interessanterweise konnte auch festgestellt werden, dass Männer im Gegensatz zu Frauen eine antizipatorische Aktivierung der HHNA aufzeigen (Kudielka & Kirschbaum, 2005).

3.2 Die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNMA)

Das autonome Nervensystem (ANS) besteht aus den Komponenten Sympathikus, Parasympathikus und enterisches Nervensystem (Nervensystem des Magen-Darm-Traktes). Die Sympathikus-Nebennierenmark Achse (SNMA) ist ein Teil des sympathischen Nervensystems (SNS) und die zweite, wesentliche Achse der physiologischen Stressreaktion. Es folgt einer Beschreibung des ANS, der SNMA und der Regulation des SNS.

3.2.1 Das autonome Nervensystem (ANS)

Das ANS innerviert hauptsächlich die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz und die Drüsen und kann nicht willkürlich beeinflusst werden. Wie bereits von Cannon (1935) beschrieben wird die sogenannte „Kampf-oder-Flucht-Reaktion“ durch den Sympathikus und Ruhe- und Verdauungsfunktion durch den Parasymptahikus kontrolliert. Das enterische Nervensystem ist ein eigenständige Nervensystem, das sich als dünne Schicht zwischen den Verdauungsmuskeln im Unterleib befindet und ausschließlich der Steuerung des Verdauungsprozesses (z.B. Darmmotilität) dienlich ist. Das ANS wird hauptsächlich über Neurone der Medulla Oblangata, der Pons, des Mesencephalons sowie des Hypothalamus reguliert. Dabei gilt der Nucleus tractus solitarius (NTS) als zentrale Schaltstelle für autonome Veränderungen, da er einerseits über sensorische Fasern über den Zustand der meisten Organe informiert und andererseits durch übergeordnete Gehirnregionen innerviert wird (Jänig, 1997).

3.2.2 Der Aufbau des Sympathikus und des Parasympathikus

Die steuernden Neurone vom Sympathikus und Parasympathikus liegen sowohl inner- als auch außerhalb des ZNS. In Abbildung 3.3 ist der Aufbau beider Stränge graphisch erläutert. Ein Unterschied zwischen Sympathikus und Parasympathikus betrifft die Transmittersubstanzen. Der Neurotransmitter Acethylcholin wird von allen präganglionären Fasern, den meisten postganglionären Parasympathikusfasern und auch von einigen postganglionären Sympathikusfasern ausgeschüttet. Die meisten postganglionären Sympathikusfasern enthalten die Überträgersubstanz Noradrenalin. Zusätzlich können die Zellen des Nebennierenmarks, die ausschließlich durch den Sympathikus innerviert werden, Adrenalin und Noradrenalin in den Körperkreislauf ausschütten. Dies ist für Organe wichtig, die wenig oder nicht durch postganglionäre Sympathikusfasern innerviert werden, wie z.B. Arterien mit großem Durchmesser (Jänig, 1997). Zusammen bezeichnet man Adrenalin und Noradrenalin als Katecholamine. Die weitverbreiteten, katecholaminspezifischen Rezeptoren werden

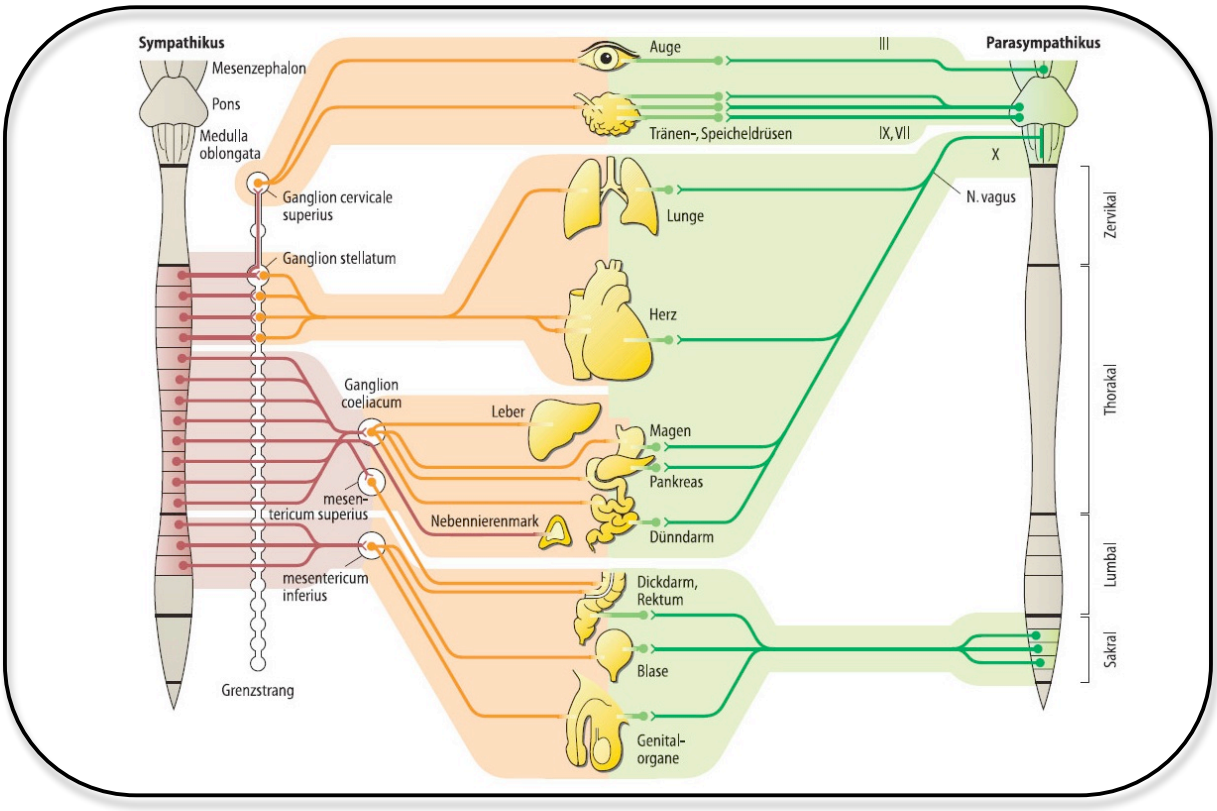

Abbildung 3.3: Aufbau des Sympathikus und des Parasympathikus

Verschiedene Organe werden direkt über eine Ansammlung von Sympathikus- oder Parasympathikus-Neuronen in der Peripherie („vegetative Ganglien“) innerviert. Die Axone dieser Neurone heißen „postganglionäre Fasern“. Axone von Sympathikus- bzw. Parasympathikus-Neurone, die in die vegetativen Ganglien einstrahlen und synaptisch enden, nennt man „präganglionäre Fasern“. Die Zellkörper der präganglionären Fasern liegen stets im ZNS. Präganglionäre Sympathikusfasern entspringen sowohl dem Brustmark als dem oberen Lendenmark. Sie sind dünn, kurz und überwiegend myelinisiert und ziehen zu den paravertebralen Ganglien in den Grenzsträngen und den unpaarigen Bauchganglien. Die postganglionären Sympathikusfasern sind unmyelinisiert und lang. Präganglionäre Parasympathikusfasern entspringen dem Hirnstamm und Sakralmark, sind sehr lang und nur teilweise myelinisiert. Die postganglionären Fasern sind dementsprechend kurz. Rote und grüne Linien zeigen präganglionäre Fasern. Orangefarbene und hellgrüne Linien kennzeichnen postganglionäre Fasern (Quelle: Jänig, 1997).

„Adrenorezeptoren“ genannt und aufgrund pharmakologischer Kriterien in α- und β-Rezeptoren unterschieden. Als „Autorezeptoren“ bezeichnet man Adrenorezeptoren, die an den präsynaptischen Nervenendigungen lokalisiert sind und die weitere Freisetzung und Wiederaufnahme der Katecholamine in das synaptische Endknöpfchen steuern.

3.2.3 Das Nebennierenmark

Ein wichtiger Bestandteil des Sympathikus ist das Nebennierenmark (NNM), das zusammen mit dem Sympathikus die zweite wesentliche Stressachse bildet (Sympathikus-

Nebennierenmark-Achse). Das NNM besteht aus Zellen, die entwicklungsgeschichtlich den postganglionären Sympathikusneuronen entsprechen. Die Ausschüttung der Katecholamine aus dem NNM wird neuronal durch präganglionäre Sympathikusfasern innerviert, wobei eine Sympathikusaktivierung nicht zwangsläufig zu einer Katecholaminausschüttung aus dem NNM führen muss. Das NNM sezerniert etwa zu 80% Adrenalin und zu 20% Noradrenalin in die Blutbahn. Die Ruheausschüttung beträgt etwa 8 – 10 ng/Minute/kg Körpergewicht (Norman & Litwack, 1997). Darüber hinaus unterliegt die NNM-Aktivität einem circadianen Rhythmus mit Tageshöchstwerten zwischen 8 und 10 Uhr morgens und geringer Konzentration zwischen 4 und 6 Uhr morgens (Stene et al., 1980). Über 24 Stunden konnten die Autoren mindestens sieben Sekretionspulse beobachten. Wichtige Zeitgeber sind hier der Schlaf-Wach-Rhythmus, der Tag-Nacht-Rhythmus und die körperliche Aktivität. Im NNM werden Noradrenalin und Adrenalin synthetisierende Zellen unterschieden. Die Adrenalinzellen sind nah zur Rinde gelegen und umgeben die dünnwandigen Blutgefäße, die aus der NNR kommen. So werden sie dauernd mit Blut versorgt, welches besonders reich an GCs ist. Dieses räumliche Verhältnis ist von Bedeutung, da die GCs und andere Substanzen notwendig sind zur Bildung des Enzyms Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT), das den letzten Schritt der Adrenalinsynthese katalysiert (Hodel, 2001; Wong, 2003).

3.2.4 Die Effekte des Sympathikus und des Parasympathikus

Sympathikus und Parasympathikus wirken auf eine Vielzahl von Organen antagonistisch. Die Effekte entsprechen der Notfallreaktion, die im Sinne einer „Kampf- oder Fluchtreaktion“ (Cannon, 1935) entsteht, indem Energie mobilisiert und relevante Organe vermehrt durchblutet werden. Dies geschieht, indem der Sympathikotonus erhöht, Katecholamine aus dem NNM ausgeschüttet und der Parasympathikotonus reduziert wird. Beispielsweise steigert der Sympathikus die Herzschlagrate und die kardiale Kontraktionskraft, was dem erhöhten Bedarf an Sauerstoff und Glucose relevanter Organe (z.B. Sklettmuskeln) dienlich ist. Im Ruhezustand wird beides durch den Parasympathikus reduziert. Einen Überblick über weitere Effekte von Sympathikus und Parasympathikus liefert Jänig (1997). Über den Zusammenhang zum Immunsystem berichten Elenkov et al. (2000; 2002). Die Aktivität der SNMA wird meistens über die Aktivität sympathisch innervierter Organe (z.B. Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit) bestimmt. Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der SNMA-Aktivität ist die Erfassung der Katecholaminkonzentration im Blut oder die indirekte Messung der Plasmakatecholaminkonzentration durch Bestimmung der Konzentration des Enzyms Alpha-Amylase im Speichel (Nater et al., 2006a; Nater & Rohleder, 2009; Rohleder & Nater, 2009).

3.2.5 Die Regulation und Modulation der SNMA-Aktivität

Sympathikus und Parasympathikus werden zentral über den PVN, den LC, den NTS, die ventrolaterale Pons, die kaudalen Rahphékerne, die ventromediale Medulla und die ventrolaterale Medulla reguliert (Lehnert, Schulz & Hiemke, 1999). So wurden Neurone im PVN identifiziert, die direkt zum NTS, zu Sympathikusneuronen der Medulla oblangata und der Pons und auch zu präganglionären Neuronen im Rückenmark projizieren. Im Tierexperiment konnte ein dosisabhängiger Anstieg der Katecholaminkonzentration im Plasma nach intracerebroventrikulärer Gabe von CRH beobachtet werden (Valentino, 1988). Ferner blockiert die intracerebroventrikuläre Gabe von CRH-Antagonisten den stressbedingten Adrenalinanstieg im Plasma. CRH scheint die SNMA-Aktivität über die neuronalen Verbindungen zwischen dem PVN, LC und NTS zu beeinflussen. Daher wurde für CRH eine direkte inhibierende Wirkung auf präganglionäre Parasympathikusneurone und eine direkte stimulierende Wirkung auf präganglionäre Sympathikusneurone geschlussfolgert (Lehnert et al., 1999). Darüber hinaus wird hinsichtlich der zentralen SNMA-Regulation auch über eine Beteiligung von Amygdalakerngebieten, serotonergen Fasern aus den Raphékernen, dopaminergen Fasern aus dem Diencephalon, noradrenergen Fasern aus dem lateralen tegmentalen Trakt und einer Beteiligung von Renin, Oxytocin und Prolaktin berichtet (Lehnert et al., 1999; Van de Kar & Blair, 1999; Carrasco & Van de Kar, 2003). Modulierende Variablen der SNMA-Aktivität sind Geschlecht, Alter, Persönlichkeit, Medikation, Nikotin-, Koffein- und Alkoholkonsum und körperliche Fitness (Biondi & Picardi, 1999; Rohleder & Nater, 2009).

3.3 Die Interaktion zwischen der HHNA und der SNMA

Die HHNA und die SNMA funktionieren unter physiologischen Bedingungen synergistisch. Beispielsweise reduziert sich die lipolytische Eigenschaft der Katecholamine, wenn die GC-Synthese verhindert wird. Zudem stimulieren GCs die Glykogensynthese und ermöglichen so den Katecholaminen die Glykogenolyse (Sapolsky et al., 2000). Ein GC-Mangel bewirkt abgeschwächte, kardiovaskuläre Reaktionen nach intravenöser Noradrenalingabe (Grunfeld & Eloy, 1987; Grunfeld, 1990) und einen signifikanten Abfall der PNMT-Konzentration im NNM (Axelrod & Reisine, 1984; Hodel, 2001; Wurtman, 2002; Wong, 2006), was jeweils zu einer abgeschwächten Notfallreaktion führt. Umgekehrt ist eine ausreichende GC-Synthese auch von Nebenprodukten der Zellen des NNM abhängig ist (Haidan et al., 1998; Schinner & Bornstein, 2005). Auf zentraler Ebene finden sich auch Belege für die synergistische Beziehung zwischen der HHNA und SNMA. So steigert Stress die Aktivität katecholaminerger

Hirnstammneurone im LC und NTS. Diese aktivieren wiederum Neurone im PVN und in limbischen Regionen. Dies bewirkt die hypothalamische und die extrahypothalamische CRH-Sekretion, was die LC- und NTS-Aktivität wieder verstärkt (Carrasco & Van de Kar, 2003).
Andererseits belegen einige Studien eine Dissoziation zwischen den beiden Stressachsen (z.B. Caudell & Gallucci, 1995; Schommer, Hellhammer & Kirschbaum, 2003). Es wurde festgestellt, dass Situationen, die körperliche und/oder mentale Leistungen und Wachsamkeit erfordern und mit Kontrollerwartung einhergehen, zunächst nur durch eine erhöhte Sympathikusaktivität gekennzeichnet sind (Noradrenalinausschüttung). Mit zunehmenden Kontrollverlust kommt es zu einer Adrenalinausschüttung. Absoluter Kontrollverlust, Hilflosigkeit und Verzweifelung bewirken eine Cortisolausschüttung (Frankenhaeuser, Lundberg & Forsman, 1980; Lundberg & Frankenhaeuser, 1980; Henry, 1992).

3.4 Zusammenfassung

Die HHNA und die SNMA bestehen aus mehreren Komponenten. Die HHNA wird überwiegend durch den PVN, den Hippocampus und den LC kontrolliert. Das im PVN freigesetzte CRH erreicht über den humoralen Weg die Adenohypophyse, wo es die ACTH-Bildung stimuliert. ACTH wird in den großen Blutkreislauf freigesetzt und bewirkt an der NNR die Freisetzung von Corticosteroiden, wozu die GCs (z.B. Cortisol) und die MCs (z.B. Aldosteron) zählen. Die SNMA wird durch den NTS, den PVN und diverse Hirnstammregionen kontrolliert und besteht aus prä- und postganglionären Neuronen und dem NNM. Die Effektorhormone der SNMA sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Während die SNMA eine sekundenschnelle Anpassung an eine akute Belastungssituation ermöglicht, sorgt die HHNA für eine längerfristige Aufrechterhaltung der „Notfallreaktion“. Unter physiologischen Bedingungen besteht zwischen den beiden Stresssystemen eine synergistische Beziehung. Der Grad der Anstrengung und die Wahrnehmung von Situationskontrolle bestimmen die Freisetzung von Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol in den Blutkreislauf.

4 Die Aktivierung der Stresssysteme

Im Kontext von Stress ist eine Betrachtung von stressauslösenden Umständen unerlässlich. Es folgt daher eine Beschreibung von Reiz- und Situationskonstellationen, die in der empirischen Stressforschung als effektive Methoden angesehen werden. Es handelt sich hierbei um Labor- und Feldmethoden, die oft in der empirischen Stressforschung eingesetzt werden. Mit Hilfe dieser Methoden können die Auswirkungen von chronischem (lang anhaltenden, wiederkehrenden) und akutem (vorübergehenden) Stress in Hinblick auf psychologische und physiologische Variablen evaluiert werden. Nach Darstellung der Methoden zur Erforschung chronischer Stresseffekte erfolgt die Beschreibung von Methoden zur Erforschung akuter Stresseffekte im Rahmen von Feld- und Laborstudien. Abschließend wird eine eigens durchgeführte empirische Studie zur Evaluation einer Kontrollbedingung für eine standardisierte, psychosoziale Belastungssituation im Labor vorgestellt.

4.1 Die Erforschung chronischer Stresseffekte

Chronischer Stress wird vage als eine immer wiederkehrende oder anhaltende, mehrmonatige bis mehrjährige Belastung definiert. Die Grenzen zwischen akutem und chronischem Stress sind fließend. Allerdings ist „zeitliche Stabilität“ ein Hauptkriterium der Definition von chronischem Stress und beinhaltet, dass die betroffene Person überzeugt ist, dass die Belastung nicht endet oder nicht abschätzen kann, ob und wann sie endet (Chida & Hamer, 2008). Chronischer Stress ist insbesondere mit gesundheitsrelevanten Themen verknüpft (Cohen, Janicki-Deverts & Miller, 2007). In tierexperimentellen Studien wird chronischer Stress operationalisiert, indem Versuchstiere über Wochen Elektroschocks ausgesetzt werden, Bewegungseinschränkungen erfahren oder durch die Unterbringung in einem engen Gefäß oder Kasten (z.B. Conrad, Galea, Kuroda & McEwen, 1996; Kim, Lee, Han & Packard, 2001; Kitraki, Kremmyda, Youlatos, Alexis & Kittas, 2004). Ein weiteres Paradigma ist die wiederholte Konfrontation eines Versuchstieres in seinem Territorium (Käfig) mit einem dominanten Männchen (psychosoziales Stressmodel; Fuchs et al., 2001; Fuchs, 2005). In Humanstudien kann chronischer Stress aus ethischen Gründen experimentell nicht variiert werden. Daher handelt es sich meistens um quasiexperimentell angeordnete Vergleichsstudien. Die Erfassung eines chronischen Stresszustandes erfolgt beispielsweise durch Selbstauskünfte, strukturierte Interviews oder standardisierte, psychometrische Skalen (z.B. TICS - Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress; Schulz & Schlotz, 1998).

Ein häufiges Paradigma in Humanstudien ist die sogenannte „Life-Events-Forschung“, die Menschen untersucht, die mit der Langzeitpflege kranker Menschen konfrontiert sind (z.B. Bauer et al., 2000; Pinquart & Sorensen, 2003), die den Verlust eines geliebten Menschen erfahren haben (z.B. Carroll, Phillips, Ring, Der & Hunt, 2005), die Opfer von Gewalttaten sind (z.B. Heim et al., 2000; Murali & Chen, 2005), die anhaltende Schwierigkeiten aufgrund ihrer Rasse oder Religion erleben (z.B. Haeri et al., 1996; Tartaro, Luecken & Gunn, 2005), die kaum soziale Ressourcen aufzeigen (z.B. Nausheen, Gidron, Gregg, Tissarchondou & Peveler, 2007) oder starker beruflicher Belastung und ausgeprägten Alltagsstress ausgesetzt sind (z.B. van Eck, Berkhof, Nicolson & Sulon, 1996a; Steptoe, Cropley, Griffith & Kirschbaum, 2000; Faragher, Cass & Cooper, 2005). Es gibt aber auch Studien, die Persönlichkeitseigenschaften (z.B. Typ-A-Verhalten; Oishi et al., 1999; Fichera & Andreassi, 2000), physisches (z.B. Lundstrom & Furst, 2003) oder psychisches Leiden (z.B. Bremner et al., 2004b; Ahrens et al., 2008) als chronischen Stressfaktor definieren.

4.2 Die Erforschung akuter Stresseffekte

Studien zum Effekt von akutem Stress haben eine lange Tradition in der neuroendokrinen Stressforschung. Sie werden durch Feldstudien oder kontrollierten Laboruntersuchungen operationalisiert. Letzteres ermöglicht die Kontrolle konfundierender Variablen, wodurch kausale Schlussfolgerungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Aktivierung der physiologischen Stresssysteme und auslösenden Faktoren ermöglicht werden. Vordergründig haben kontrollierte Laborstudien nur eine geringe externe Validität, da sie im Rahmen künstlicher Bedingungen lediglich vorübergehende Stresseffekte untersuchen. Passend dazu berichten Lundberg, Melin, Fredrikson, Tuomisto und Frankenhaeuser (1990), dass die unter Laborbedingungen bei männlichen und weiblichen Arbeitern beobachteten neuroendokrinen Reaktionen auf eine kombinierte Aufgabenstellung mit der neuroendokrinen Reaktion derselben Probanden während eines anstrengenden Arbeitstages kaum korrelieren. Andere Studien zeigen ähnliche Befunde (z.B. Dimsdale, 1984; van Eck, Nicolson, Berkhof & Sulon, 1996b; Rohleder, Beulen, Chen, Wolf & Kirschbaum, 2007). Andererseits sind kontrollierte Laborstudien für die Stressforschung unerlässlich, da diese Studien belegen, wie Individuen auf akuten Stress reagieren. So wird angenommen, dass die Kumulation abweichender Reaktionen auf Anforderungen im Sinne der allostatischen Belastung Wege in pathophysiologische Prozesse bahnt, was die klinische Relevanz kontrollierter Laborstudien verdeutlicht.

4.2.1 Feldstudien akuter Stresseffekte

Die Beobachtung von Menschen, die akutem Realstress ausgesetzt sind, wird seit Beginn der psychoneuroendokrinologischen Forschung immer wieder praktiziert. Mason (1968a) verweist in seinem Übersichtsartikel auf erhöhte Cortisolwerte im Plasma oder im Urin bei Flugzeugpassagieren, die das erste Mal fliegen, oder Testpiloten, die eine neue Maschine prüfen. Ferner zeigt er auf, dass diese Befunde repliziert werden konnten an Patienten, die auf eine Operation warteten, Studenten, die an einer Abschlussprüfung teilnahmen, Sportler, die sich auf ein Wettrennen vorbereiteten und Angehörige von Unfallopfern, die in der Notaufnahme warteten. Weitere bevorzugte Feld-Paradigmen zur Erforschung akuter Stresseffekte sind Verlustsituationen in Hinblick auf eine Arbeitsstelle, eines nahestehenden Angehörigen, eines Haustieres oder eines Körperteils (z.B. Parkes & Brown, 1972; Keddie, 1977; Shukla, Sahu, Tripathi & Gupta, 1982; Ockenfels et al., 1995; McCleery, Bhagwagar, Smith, Goodwin & Cowen, 2000). Auch die Wartezeit bis zu einer Operation (z.B. Fell et al., 1985; Brooks, Herbert, Walder, Selby & Jeffcoate, 1986), Prüfungssituationen, (Frankenhaeuser et al., 1978; Vedhara, Hyde, Gilchrist, Tytherleigh & Plummer, 2000; Loft et al., 2007; Schoofs, Hartmann & Wolf, 2008a), Teilnahme an Wettbewerben (z.B. Salvador, Suay, Gonzalez-Bono & Serrano, 2003; Kivlighan, Granger & Booth, 2005; Rohleder et al., 2007; Filaire, Alix, Ferrand & Verger, 2009) sowie außergewöhnliche Freizeitaktivitäten (z.B. Schedlowski & Tewes, 1992; Hermanussen et al., 1995) sind geeignete Methoden zur Beobachtung akuter Stresseffekte unter natürlichen Bedingungen. Ein häufiger Befund von Feldstudien ist die extrem hohe neuroendokrine Stressreaktion im Vergleich zu Laborbedingungen.

Beispielsweise untersuchten Deinzer, Kirschbaum, Gresele und Hellhammer (1997) zu verschiedenen Messzeitpunkten die Speichelcortisolwerte von 16 Probanden, die allesamt noch nie Fallschirm gesprungen waren und gebeten wurden, dreimal hintereinander Fallschirm zu springen. Nach dem ersten Fallschirmsprung beobachteten die Wissenschaftler stark erhöhte Speichelcortisolwerte, die zwischen 30 und 120 nmol/l variierten. Vergleichbar hohe Cortisolwerte konnten auch Rohleder et al. (2007) an jeweils 22 Männer und Frauen im Rahmen eines Tanzwettbewerbs beobachtet werden. Die Autoren stellten fest, dass die ausgeprägte HHNA-Aktivität nicht durch die physische Aktivität beim Tanzen erklärt werden kann und eine Habituation auf diesen Stressor nicht entsteht. Die selben Probanden zeigten im Rahmen eines effektiven, standardisierten psychosozialen Belastungstests im Labor eine HHNA-Aktivierung, die um mehr als die Hälfte geringer war, als infolge des Wettbewerbs. Anscheinend hatte der Realstress für die Probanden eine weitaus höhere persönliche Bedeutung, als die künstlich hergestellte Laborsituation (Rohleder et al., 2007). Leider berichten die Au-

toren dieser Studie nicht über die Auswirkung des Tanzwettbewerbs auf die SNMA-Aktivität. Dahingehend wird auf die Studie von Kivlighan und Granger (2006) hingewiesen, die speziell den Einfluss eines Ruderwettbewerbs auf die Alpha-Amylase-Aktivität als SNMA-Marker von unerfahrenen und erfahrenen Ruderern untersuchten. Beide Gruppen zeigten erhöhte Alpha-Amylase- und Cortisol-Werte, sowohl vor als auch nach dem Wettbewerb, wobei die erfahrenen Ruderer signifikant niedrigere Werte aufzeigten.

Diese Studien sind bedeutungsvoll, da sie deutlich machen, dass Realstressoren ein weitaus stärkeres Potential zur Aktivierung der HHNA aufzeigen und sogar unter Umständen eine Habituation der HHNA-Aktivität ausbleibt, da dies für die erfolgreiche Bewältigung der Stresssituation dysfunktional wäre. Es wird deutlich, dass die externe Validität von Feldstudien im Vergleich zu Laborstudien weitaus höher einzustufen ist. Zugleich ist aber auch zu erwähnen, dass die Effekte dieser Studien durch Störvariablen verzerrt sind.

4.2.2 Kontrollierte Laborstudien akuter Stresseffekte

Im Labor werden unterschiedliche Methoden zur Erforschung akuter Stresseffekte angewandt. Prinzipiell lassen sich diese Methoden in physiologisch orientierte und psychologisch orientierte Methoden zur Induktion von akutem Stress im Labor unterteilen. In den nächsten Abschnitten erfolgt eine kurze Beschreibung der populärsten Laborstressmethoden.

4.2.2.1 Physiologisch orientierte Laborstressoren

Physiologische Laborstressoren beinhalten zeitlich begrenzte, körperliche Belastungssituationen, wie z.B. die Aktivität auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband (z.B. Mason, 1968a, b; Mason et al., 1973; Luger et al., 1987; Deuster, Singh, Hofmann, Moses & Chrousos, 1992; Kirschbaum et al., 1992; Duclos et al., 1998; Yanovski et al., 2000). Mason et al. (1973) belegen, dass die Aktivität der physiologischen Stresssysteme stark zunimmt, sobald 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2^{max}) durch körperliche Belastung erreicht werden. Eine Erhöhung der Herzfrequenz auf 85 Schläge/Minute zeigt sich bereits nach Erreichen von 20% VO_2^{max} (Wittert et al., 1991). Allerdings ist körperliche Aktivität als Laborstressmethode problematisch. Tremblay, Copeland und Van Helder (2005) konnten nachweisen, dass eine körperliche Aufgabe mit 55% VO_2^{max} mindestens 80 Minuten andauern muss, damit es zu einer signifikanten HHNA-Aktivierung kommt. O'Conner und Corrigan (1987) fanden, dass eine körperliche Aktivität mit 75% VO_2^{max} mindestens 30 Minuten an-

dauern muss, damit es zu einer HHNA-Aktivierung kommt. Daher sind sportlich orientierte Laborstressmethoden aufwendig und für die Probanden körperlich sehr belastend.
Eine populäre, physiologische Laborstressmethode ist der Cold-Pressor-Test (CPT). Bei dieser Methode wird die Versuchsperson gebeten, eine ihrer Hände bis zum Handgelenk in ein Gefäß mit Eiswasser (0-4°C) solange es geht für ca. 3 Minuten einzutauchen. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass diese ökonomische Methode die HHNA und SNMA reliabel und effektiv aktiviert (z.B. Bullinger et al., 1984; Kelly & Cooper, 1998; Pascualy et al., 2000; Buchanan, Tranel & Adolphs, 2006). Allerdings liegen auch Studien vor, die feststellten, dass der CPT in der Aktivierung der HHNA schwächer ist als andere Stressmethoden (al'Absi, Petersen & Wittmers, 2002; McRae et al., 2006; Duncko, Cornwell, Cui, Merikangas & Grillon, 2007). Daher entwickelten Schwabe, Haddad und Schachinger (2008) den Sozial-Evaluierten-Cold-Pressor-Test (SECPT), der die HHNA- und SNMA-Aktivität durch die Hinzunahme eines psychologischen Stressfaktors effektiv und reliable steigert.

4.2.2.2 Psychologisch orientierte Laborstressoren

Bei adäquater Stimulation ist die Aktivität der physiologischen Stresssysteme in psychischen Belastungssituationen vergleichbar mit derjenigen unter physischer oder pharmakologischer Belastung und kann diese sogar überschreiten (Mason, 1968a, b). In der Erforschung akuter Stresseffekte werden diverse psychologische Laborstressparadigmen operationalisiert. Dazu zählen der Stroop-Interferenz-Test, die Darbietung von Videospielen, Filmmaterial und Lautstärke, kognitive Aufgaben, öffentliche Reden und kombinierte Aufgaben.
Beim klassischen Stroop-Interferenz-Test wird die Versuchsperson darum gebeten, die Farbe eines visuell dargebotenen Wortes, das inhaltlich der Farbe widerspricht, zu benennen (Stroop, 1935). Beispielsweise beobachteten Hagström-Toft et al. (1993) bei Probanden, die einer 30-minütigen Videoversion des Tests ausgesetzt waren, eine deutliche Zunahme der Adrenalin- und Noradrenalinkonzentration. Allerdings überwiegt die Anzahl an Studien, die aufzeigen, dass der Stroop-Test die HHNA kaum aktiviert (Biondi & Picardi, 1999).
Videospiele, Lautstärke und Filmmaterial sind weitere Laborstressmethoden. Beispielsweise untersuchten Eisenhofer, Lambie und Johnson (1985) Männer hinsichtlich ihrer Plasmakatecholaminkonzentration, während sie versuchten ein Computer-Fußballspiel zu gewinnen. Sie beobachteten lediglich eine signifikante Zunahme der Adrenalinkonzentration. Hingegen beobachteten Goldstein et al. (1987) weder Veränderungen der HHNA noch der SNMA im Rahmen eines Computerspiels. Computerspiele sind sehr wahrscheinlich keine geeignete Stressmethoden, da einige Probanden dabei eher Spaß als Stress empfinden (Biondi &

Picardi, 1999). Die Befundlage in Hinblick auf Filmmaterial ist vergleichbar. John Carpenters „Halloween“ bewirkte in einer Studie eine signifikante Zunahme der Plasmacortisolkonzentration (Berger et al., 1987). Dahingegen berichten Hubert und Jong-Meyer (1991) nur von einer signifikante Zunahme der Hautleitfähigkeit nach Darbietung eines spannenden Films. Takai et al. (2004) beobachteten eine signifikante Zunahme der Alpha-Amylase- und der Speichelcortisolkonzentration nach Darbietung eines Lehrvideos über Hornhauttransplantation. Jedoch war die Zunahme der Cortisolkonzentration in einem geringeren Ausmaß, als die der Alpha-Amylase. Lautstärke kann auch als Stressmethode gewählt werden. So beobachteten Gerra et al. (1998), dass die Darbietung von 30 Minuten Technomusik die Herzschlagrate, den Blutdruck, die Konzentration von Noradrenalin, ACTH und Cortisol signifikant erhöht im Vergleich zu klassischer Musik. Gitanjali und Ananth (2003) beobachteten, dass Probanden, die über acht Stunden mit einer kontinuierlichen Hintergrundlautstärke beschallt wurden, eine geringere Schlafeffizienz sowie erhöhte Morgencortisolwerte aufzeigten.

Eine weitere Gruppe von Laborstressmethoden beschäftigt sich mit der Darbietung von kognitiven Aufgaben und Interviews. Seit längerem ist bekannt, dass mehrminütige Kopfrechenaufgaben als Laborstressmethode wirken (z.B. LeBlanc, Cote, Jobin & Labrie, 1979). Das Gleiche gilt auch für freies Reden vor einem Publikum. Beispielsweise baten Rohrer, von Richthofen, Schulz, Beyer und Lehnert (1994) Probanden vor laufender Kamera über ihre privaten und beruflichen Ziele zu referieren und erklärten, dass ihr verbales und nonverbales Verhalten während ihrer Rede von Experten analysiert würde. Es konnte eine signifikante Zunahme der ACTH- und Cortisolkonzentration beobachtet werden.

In einigen Studien wurden die soeben vorgestellten Methoden miteinander kombiniert. Der Vorteil dessen ist eine Erhöhung der psychischen Belastung von Probanden, wodurch die Ergebnisse mit der Wirkung von Realstressoren besser verglichen werden können. Vor dem Hintergrund, dass einige Methoden am ehesten nur auf ein physiologisches Stresssystem wirken, bietet die Kombination mehrerer Stressmethoden auch den Vorteil, sowohl eine HHNA- als auch eine SNMA-Aktivierung zu erzielen. Andererseits können die beobachteten Effekte den jeweiligen Stressmethoden nicht eindeutig zugeordnet werden. Ein Beispiel ist die Studie von Lindheim et al. (1992), in der Probanden aufeinanderfolgend mit dem Stroop-Test, einer freien Rede und dem Cold-Pressor-Test konfrontiert wurden. Die Autoren beobachteten deutliche Veränderungen beider Stressachsen. Als besonders effektiv und weit verbreitet gilt die Kombination der Methoden freie Rede und Kopfrechnen.

Kirschbaum, Pirke und Hellhammer (1993) entwickelten hierzu den sogenannten „Trier-Sozial-Stress-Test“ (TSST), der bisher in zahlreichen Untersuchungen mit verschiedenen

Fragestellungen eingesetzt und evaluiert wurde. Es handelt sich hierbei um eine standardisierte, psychosoziale Belastungssituation, die auf der Basis einer freien Rede und einer seriellen Subtraktionsaufgabe effektiv und zuverlässig die HHNA und die SNMA aktiviert. Die Versuchsperson wird zunächst gebeten, sich eine Bewerbungssituation vorzustellen. Der Versuchsleiter erklärt ihr, dass sie die Aufgabe hat, ein Auswahlgremium, bestehend aus zwei in Verhaltensbeobachtung geschulten Psychologen, von ihren persönlichen Qualitäten zu überzeugen. Nach einer Vorbereitungsphase wird die Versuchsperson gebeten, sich vor einem Mikrophon und einer laufenden Kamera in der Mitte des Raumes zu positionieren. Das TSST-Gremium äußert relativ emotionslose Anweisungen, ist reserviert und zeigt kein unterstützendes Verhalten (z.B. Lächeln, Kopfnicken). Beendet die Versuchsperson ihren Vortrag über sich in weniger als 5 Minuten, verwendet der Sprecher vorformulierte Fragen (z.B. „Sind sie eitel?“, „Haben Sie Feinde?“). Danach wird die Versuchsperson vom Gremium mit einer seriellen Subtraktionsaufgabe, die weitere 5 Minuten dauert, konfrontiert. Kirschbaum et al. (1993) beobachteten bei 70% der gesunden Probanden einen zwei- bis vierfachen Anstieg der basalen Cortisolkonzentration im Speichel durch die psychosoziale Belastungssituation im TSST. Dabei konnte der ACTH-Spitzenwert bereits am Ende der Belastungssituation beobachtet werden, wo hingegen die Cortisolkonzentration noch weitere 15 – 20 Minuten nach der Belastungssituation anstieg. Die Konzentration beider Hormone erreichte ca. 60 - 90 Minuten nach Belastungsende wieder den Ausgangswert. Ferner konnte auch eine deutliche Zunahme der Herzrate infolge dieser Stressprozedur festgestellt werden. Darüber hinaus wurde der TSST nicht nur an gesunden Erwachsenen, sondern auch an Kindern (z.B. Buske-Kirschbaum et al., 1997; Kudielka, Buske-Kirschbaum, Hellhammer & Kirschbaum, 2004a), physisch (z.B. Spiegel, Giese-Davis, Taylor & Kraemer, 2006; Wirtz et al., 2007) oder psychisch erkrankten Menschen (Martel et al., 1999; Young, Abelson & Cameron, 2004; Munro, Oswald, Weerts, McCaul & Wand, 2005; Roelofs et al., 2009) erprobt. Kürzlich konnten Childs, Vicini und De Wit (2006) nachweisen, dass die Effektivität dieses Stressprozederes im Gruppensetting deutlich zunimmt.

4.2.2.3 Die Effektivität psychologischer Akutstressoren im Labor

Bei der Fülle akuter Laborstressmethoden stellt sich die Frage, welche am effektivsten ist. Dickerson und Kemeny (2004) publizierten zu dieser Fragestellung eine Metaanalyse. Studien berücksichtigend, die akute Laborstressmethoden eingesetzt und die Cortisolkonzentration im Speichel oder im Plasma untersucht hatten, fanden sie große Unterschiede in den Effektstärken der Methoden ($-.08 \leq d \leq .92$). Besonders effektiv ($d \leq .92$) sind Aufgaben, die

eine soziale Bewertungen beinhalten und unkontrollierbar verlaufen. Dies erfolgt in Situationen, in denen andere gesellschaftlich relevante Leistungen (z.B. soziale Kompetenz, Charaktereigenschaften, Intelligenz) negativ beurteilen (könnten) ohne eine Möglichkeit der Einflussnahme seitens der Probanden. Als Beispiel für solch eine Methode verweisen die Autoren explizit auf den TSST. Darüber hinaus fanden sie, dass diese Methoden mit einer längeren Erholungszeit und einer zunehmenden Cortisolausschüttung einhergehen. Kürzlich wurde nachgewiesen, das die bloße, nicht-evaluative Präsenz eines Menschen während der Bearbeitung TSST-ähnlicher Aufgaben nicht stresst (Dickerson, Mycek & Zaldivar, 2008).
Dickerson und Kemeny (2004) erklären ihre Befunde über die „Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst“. Das soziale Selbst entspricht der subjektiven Wahrnehmung des eigenen sozialen Status, welcher von den Bewertungen anderer Menschen abhängig ist. Individuen, die Eigenschaften aufzeigen, die in ihrer Gesellschaft als wertvoll angesehen werden, haben demnach einen höheren sozialen Status. Da Menschen grundsätzlich motiviert sind, zu einer Gemeinschaft dazu zugehören, schlussfolgern die Autoren, dass sie sich in ihrem Selbstwertgefühl gegenseitig beeinflussen. So führt die Erfahrung der Ablehnung durch wichtige andere Menschen zu Unzulänglichkeitsannahmen, Trauer und Angst. Daher wird angenommen, dass Menschen danach streben, ihr soziales Selbst zu erhalten und zwar im selben Ausmaß, wie sie streben ihre physische Integrität zu erhalten. Über ein „Erhaltungssystem“ wird die Umwelt nach Gefahren für das soziale Selbst überwacht. Sobald entsprechende Gefahren wahrgenommen werden, wird dieses System aktiviert, was zu psychologischen und physiologischen Reaktionen führt, die vergleichbar sind mit Reaktionen bei Bedrohung der physischen Integrität. Dickerson und Kemeny (2004) nennen fünf situative Faktoren, die die Bedrohung des sozialen Selbst bestimmen: 1. Die Person ist mit einer Situation konfrontiert, in der ihr die Möglichkeit gegeben wird, ein zentrales, für sie bedeutsames Ziel zu erreichen (z.B. Anstellung im Traumberuf), 2. Die gegebene Situation verlangt, dass die Person Verhaltensweisen, Eigenschaften oder Fertigkeiten aufzeigt, die aus ihrer Sicht ihren Wert in der Gemeinschaft bestimmen (z.B. sozial kompetentes Verhalten, Selbstsicherheit, Intelligenz, Sympathie), 3. Die Verhaltensweisen, Eigenschaften oder Fertigkeiten der Person werden in der gegebenen Situation von anderen bewertet (z.B. Vorhandensein eines Gremiums), 4. Die Erreichung des zentralen Ziels wird bedroht, indem das in der Situation aufgezeigte Verhalten oder die Eigenschaften der Person negativ beurteilt werden, wodurch der soziale Status bedroht wird, 5. Die Person erlebt Kontrollverlust (Unabhängigkeit von Verhaltensweisen und Situationskonsequenzen), da ihre Versuche, die Situation für sich zu gewinnen und ihr Ziel zu erreichen, nicht wirken (z.B. das Auswahlgremium bleibt abweisend).

4.2.2.4 Ein methodisches Problem von TSST-Studien

Im vorangegangen Abschnitt wurde die Effektivität des TSST veranschaulicht und theoretisch erläutert. Ein methodisches Problem ist die Vielzahl von Studien, in denen psychosozialer Stress als unabhängige Variable definiert, durch den TSST operationalisiert aber unangemessen kontrolliert wird. In diesen Studien wird ein Teil der Probanden (Experimentalgruppe) dem TSST ausgesetzt. Diese Probanden stehen in einem Raum und sind sprechend aktiv. Der andere Teil der Probanden (Kontrollgruppe) sitzt in einem ruhigen Raum, liest sachlich orientierte Zeitschriften, hört Musik (z.B. Nater et al., 2005; 2006a; 2006b; 2007), schreibt Aufsätze (z.B. Domes, Heinrichs, Reichwald & Hautzinger, 2002) oder tut nichts und wartet ihre Zeit ab (z.B. Kirschbaum et al., 1993; Kirschbaum et al., 1997; Wolf, Schommer, Hellhammer, McEwen & Kirschbaum, 2001b; Rohleder et al., 2006a; Rohleder, Wolf, Maldonado & Kirschbaum, 2006b). In einer Studie wurde versucht, den Effekt der körperlichen Belastungen zu kontrollieren, indem die Probanden der Kontrollgruppe 15 Minuten lang aufgabenlos in einem Raum standen (Domes, Heinrichs, Rimmele, Reichwald & Hautzinger, 2004b). Allerdings wurde der Einfluss des Sprechens und des Zählens nicht kontrolliert.

Diese Studien verdeutlichen, wie unterschiedlich und mangelhaft die Kontrollbedingungen bisher in TSST-Studien umgesetzt wurden. Diese methodische Schwachstelle bedroht die interne Validität dieser Studien, was eine kausale Schlussfolgerung erschwert. So könnte angenommen werden, dass die beobachteten neuroendokrinen Veränderungen in der TSST-Gruppe nicht nur durch die soziale Evaluation und den Kontrollverlust, sondern auch durch das Stehen, Reden und Zählen erzeugt wurden. Dazu passend ist darauf hinzuweisen, dass bereits durch den Wechsel der Körperposition die physiologischen Stresssysteme beeinflusst und Konzentrationsveränderungen festgestellt werden konnten (Lake, 1979; Hennig et al., 2000; Carnethon et al., 2002). Es wird deutlich, dass der TSST als standardisiertes, gut evaluiertes Stressprozedere unausreichend kontrolliert wird. Daher stellt sich die Frage, wie eine standardisierte Kontrollbedingung für den TSST definiert werden kann.

4.2.2.5 Studie I: Die neuroendokrine Evaluation des Placebo-TSST

Zur Klärung der in Abschnitt 4.2.2.4 aufgeführten Fragestellung wurde die in Anhang I befindliche Studie von Het, Rohleder, Schoofs, Kirschbaum und Wolf (2009) durchgeführt. Ausschlaggebend für die Entwicklung der TSST-Kontrollbedingung, die von den Autoren als „Placebo-TSST“ bezeichnet wird, waren die von Dickerson und Kemeny (2004) identifizierten Wirkfaktoren. Shapiro und Morris (1978) folgend ist eine experimentelle Kontrollbedingung angemessen definiert, wenn die Kontrollbedingungen mit den Bedingungen der Experimen-

talgruppe bis auf die spezifischen Wirkfaktoren identisch sind. Daher wurden die Kontrollprobanden von Het et al. (2009) in denselben Raum geführt, in dem die Probanden der Experimentalgruppe dem TSST ausgesetzt wurden. Im Unterschied zum TSST bestand der Raum während des Placebo-TSST nur aus einem Tisch und einem Stuhl. Die sozial-evaluativen Elemente (z.B. Gremium, Kamera) wurden entfernt. Die Kontrollprobanden wurden vom Versuchsleiter gebeten, alleine für sich über ein Thema ihrer Wahl (z.B. Buch, Film, Reise) irgendwo im Raum stehend laut zu sprechen. Nach einer Vorbereitungsphase begann die Versuchsperson zu sprechen. Nach Ablauf der Zeit betrat der Versuchsleiter den Raum und bat die Versuchsperson, in derselben Position verbleibend, laut und deutlich alleine für sich in 15er Schritten vorwärts zu zählen. Diese Form der TSST-Kontrollbedingung ist standardisiert und hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Bedingungen, der körperlichen Belastung und der psychischen Aktivität vergleichbar mit dem TSST. Entsprechend der Theorie von Dickerson & Kemeny (2004) besteht der Unterschied in der Erfahrung der Bedrohung des sozialen Selbst und des Kontrollverlusts. In zwei unabhängigen Studien evaluierten Het et al. (2009) den Placebo-TSST neuroendokrin und psychologisch und operationalisierten zentrale Annahmen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst. Im Folgenden werden die Hypothesen, Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Studien dargestellt.

4.2.2.5a Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

1. Entsprechend der Konzeption des Placebo-TSST und der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst wird erwartet, dass der Placebo-TSST auf die gängigen Stressparameter kaum einen Effekt ausübt, während die Probanden, die dem TSST ausgesetzt sind, eine starke HHNA und SNMA-Aktivität aufzeigen.
2. Der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst folgend, gibt es im Placebo-TSST keine sozial-evaluativen Reize. Daher wurde erwartet, dass Probanden, die dem Placebo-TSST ausgesetzt waren, sich im Rahmen der Placebo-Situation weniger bedroht fühlen und sich als selbstwirksamer erleben, als Probanden, die mit der TSST-Situation konfrontiert wurden.
3. Das Cross-Over-Design ist in der Stressforschung populär. Ein Einfluss dessen auf die Stressreaktivität (Carry-Over Effekte) konnte bisher nicht beobachtet werden. Entsprechend einer früheren Cross-Over-Studie, die eine Vorläuferversion des Placebo-TSST erprobt und Carry-Over-Effekte widerlegt hatte (Kuhlmann, Piel & Wolf,

2005b), wurde erwartet, dass TSST und Placebo-TSST im Cross-Over-Versuchsdesign nicht interagieren.

4. Aufgrund der Konzeption des Placebo-TSST wurde vermutet, dass Probanden sich nicht kooperativ verhalten und die Aufgaben im Placebo-TSST verweigern könnten, ohne dass der Versuchsleiter dies bemerkt. Dies würde eine Verfälschung der Messwerte und der Gruppenunterschiede nach sich ziehen. Daher wurde in einer Studie die Mitarbeit der Probanden („Compliance“) überprüft. Dahingehend wurden keine Effekte auf die neuroendokrinen oder psychologischen Stressparameter erwartet.

4.2.2.5b Methoden

Zur Klärung dieser Hypothesen haben Het et al. (2009) zwei randomisierte Studien in unabhängigen Laboren mit unterschiedlichem Versuchsdesign durchgeführt.

In der ersten Studie wurden n = 84 Probanden durch Randomisierung dem TSST oder dem Placebo-TSST zugewiesen. Die Stichprobe bestand aus 40 männlichen und 44 weiblichen Probanden. Letztere wurden während der Lutealphase ihres Zyklus untersucht. Als neuroendokrine Marker wurden die Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentrationen im Speichel zu vier Messzeitpunkten erfasst. Ferner bearbeiteten alle Probanden vor Beginn des TSST bzw. Placebo-TSST einen Fragebogen (PASA – Primary Appraisal Secondary Appraisal; Gaab, Rohleder, Nater & Ehlert, 2005), der, in Anlehnung an Lazarus und Folkmann (1984), stressassoziierte, antizipierte, situationsbezogene Bewertungen erfasst.

In der zweiten Studie rekrutierten Het et al. (2009) 47 Probanden, wovon 28 weiblich waren. Das Design dieser Studie entsprach dem Cross-Over-Prinzip. Daher wurden die Probanden einer von zwei möglichen Treatmentreihenfolgen mittels Randomisierung zugewiesen. Der Menstruationszyklus der Frauen wurde bedingt kontrolliert. Wie in der ersten Studie, wurden auch in dieser Studie die Konzentrationen von Cortisol und Alpha-Amylase im Speichel zu vier Messzeitpunkten sowie die antizipierten, situationsbezogenen Bewertungen vor dem TSST bzw. dem Placebo-TSST als abhängige Variablen definiert. Der TSST und der Placebo-TSST wurden, gleich der ersten Studie, durchgeführt. Allerdings wurden die Probanden im Rahmen des Placebo-TSST über eine Gegensprechanlage instruiert. Zur Kontrolle der Probandencompliance war die Gegensprechanlage die gesamte Zeit über eingeschaltet.

4.2.2.5c Ergebnisse

Het et al. (2009) beobachteten in beiden Studien eine signifikante Zunahme der Speichelcortisolkonzentration in der TSST-Bedingung, während die Probanden der Placebobedingung

im Verlauf eine Abnahme oder eine Konstanz im Cortisolspiegel aufzeigten. In beiden Studien konnte bei den gestressten Probanden 10 bzw. 15 Minuten nach dem TSST eine bis zu dreimal höhere freie Cortisolkonzentration im Speichel beobachtet werden, im Vergleich zur Placebo-TSST-Gruppe. Unerwartet fanden Het et al. (2009) in der zweiten Studie für Cortisol einen statistisch signifikanten Effekt der Behandlungsreihenfolge und eine leichte, aber signifikante Zunahme der Cortisolkonzentration in der Placebo-TSST-Bedingung.
Erwartete signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich auch hinsichtlich der Alpha-Amylase, allerdings nur in der ersten Studie. Die Probanden der TSST-Gruppe wiesen eine Minute nach dem TSST eine stärke Alpha-Amylase-Konzentration auf. Die Kontrollprobanden zeigten nur eine leichte, aber signifikante Erhöhung der Alpha-Amylase Aktivität. In der zweiten Studie beobachteten Het et al. (2009) an beiden Behandlungstagen unabhängig von der Treatmentreihenfolge gleichartige Reaktionskurven, was zeigt, dass TSST- und Placebobedingung sich in der SNMA-Aktivität nicht unterschieden.
Im PASA konnten Het et al. (2009) in Studie 1 in vorhergesagter Richtung auf allen vier Skalen ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede feststellen. Die TSST-Probanden bewerteten die bevorstehende Situation als gefährlicher und herausfordernder und schätzten ihre Fähigkeiten, die Situation bewältigen und kontrollieren zu können, niedriger ein, als die Kontrollprobanden. Ähnliche Befunden waren auch in der zweiten Studie feststellbar, bis auf die Skala „Kontollüberzeugung“. Dahingehend unterschieden sich die Bedingungen nicht.

4.2.2.5d Diskussion

Het et al. (2009) zeigen, dass der Placebo-TSST ergänzend zum TSST nützlich und zuverlässig ist und liefern weitere empirischen Belege für die Kernannahmen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst. Die Erwartung, dass TSST-Probanden psychologisch und physiologisch deutlich gestresster sind als Placebo-Probanden, konnte in beiden Studien bestätigt werden. Allerdings widersprachen einige Ergebnisse den erwarteten Hypothesen.
In der ersten Studie wurde eine leichte Alpha-Amylase-Zunahme in der Placebogruppe beobachtet. Die Zunahme war deutlich geringer als in der TSST-Bedingung, aber signifikant. Sie wird über die physische und psychische Aktivität im Placebo-TSST erklärt. In der zweiten Studie fanden Het et al. (2009) in der Placebobedingung eine leichte, aber signifikante Zunahme der Speichelcortisolwerte und einen Reihenfolgeeffekt für Cortisol. Ferner zeigen die Alpha-Amylase-Daten dieser Studie, dass die Kontrollgruppe hinsichtlich der SNMA genauso aktiv war, wie die TSST-Gruppe. Diese unerwarteten Befunde werden durch die Kontrolle der Probandencompliance in dieser Studie erklärt. Die Gegensprechanlage hat sehr wahr-

scheinlich eine Aktivierung beider Stressachsen bewirkt. So konnte in der zweiten Studie unter beiden Bedingungen eine vergleichbar geringe Kontrollüberzeugung psychometrisch festgestellt werden. Die Gegensprechanlage wirkte im Placebo-TSST als eine Bedrohung des sozialen Selbst und als eine Form von Kontrollverlust. Daher kam es in beiden Versuchsbedingungen zu einer vergleichbaren SNMA-Aktivierung. Da die Placebo-Probanden nicht das Ausmaß an Kontrollverlust und Hilflosigkeit erlebt haben, wie die TSST-Probanden (siehe PASA-Ergebnisse), kam es nur zu einer leichten HHNA-Aktivierung. Dies entspricht den Vorhersagen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004). Zudem verweigerte keiner der Probanden die Mitarbeit während des Placebo-TSST.
Der in der zweiten Studie beobachtete Reihenfolgeeffekt für Cortisol wird durch unterschiedliche Ausgangswerte der Versuchsgruppen erklärt. Daher erscheint die Verwendung eines Cross-Over-Versuchsdesigns im Rahmen von TSST-Studien günstig.
Zusammengefasst ist hervorzuheben, dass der Placebo-TSST zentrale Annahmen von Dickerson und Kemeny (2004) bestätigt und sich als hilfreiches, standardisiertes Instrumentarium erwiesen hat für Studien, die psychosozialen Stress als unabhängige Variable definieren und über den TSST operationalisieren.

4.3 Zusammenfassung

Stress wird durch unterschiedliche empirische Methoden untersucht. Es werden quasiexperimentelle und experimentelle Techniken zur Erforschung von Stresseffekten unterschieden. Im Humanbereich gibt es eine Vielzahl von Feldstudien, die aufgrund von konfundierenden Störvariablen in der Interpretation problematisch sind. Laborstudien sind daher zur Identifikation von stressauslösenden Ereignissen und deren Wirkung unumgänglich. Aus der Menge an Laborstressmethoden ist der TSST hervorzuheben. In Übereinstimmung mit der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004) operationalisiert dieses Verfahren die stressauslösenden Wirkfaktoren sozial-evaluative Bedrohung und Erfahrung von Kontrollverlust. Allerdings gab es bislang keine angemessene Kontrollbedingung für dieses Stressprozedere, wodurch die interne Validität von TSST-Studien bedroht war. Het et al. (2009) haben solch eine TSST-Kontrollbedingung (Placebo-TSST) entwickelt und evaluiert. Ihre Untersuchungen zeigen, dass der Placebo-TSST nützlich und empfehlenswert ist und auch in Rahmen von Cross-Over-Experimenten eingesetzt werden kann. Die Befunde dieser Studie sind eine weitere empirische Bestätigung der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst.

5 Die Effekte des Steroidhormons Cortisol

Cortisol (Hydrocortison) wird unter Stress im menschlichen Organismus am stärksten freigesetzt. Dieses Glucocorticoidhormon wird auch als „Multi-Tasking-Hormon“ bezeichnet, da es zahlreiche physiologische und psychologische Variablen beeinflusst (Buckingham, 2006). Munck, Guyre und Holbrook (1984) schlussfolgerten, dass GCs im Allgemeinen schützend wirken, da sie den Folgen der „Notfallreaktion“ entgegenwirken und überschießende Reaktionen verhindern. Heutzutage werden GC-Effekte differenzierter betrachtet. Nach Sapolsky et al. (2000) können modulierende und präparative GC-Effekte unterschieden werden. Modulierende GC-Effekte umfassen Veränderungen der akuten Reaktion des Organismus gegenüber einem Stressor. Präparative GC-Effekte sind kaum erforscht. Sie bereiten den Organismus auf eine zukünftige Konfrontation mit einem Stressor vor.

Hinsichtlich der modulierenden GC-Effekte werden permissive, suppressive und stimulierende Effekte differenziert. Die permissiven GC-Effekte werden durch die basalen GC-Konzentrationen bestimmt und bereiten Strukturen des Organismus auf eine mögliche Belastung vor. Somit ermöglichen permissive GC-Effekte die zahlreichen physiologischen Veränderungen, die während der Konfrontation mit einer Belastungssituation entstehen.

Die suppressiven und die stimulierenden GC-Effekte werden durch die stressbedingte GC-Ausschüttung hervorgebracht. Die Latenzzeit dieser Effekte liegt bei mindestens einer Stunde. Hauptsächlich verhindern sie eine Überreaktion der durch den Stress aktivierten Strukturen. Die stimulierenden GC-Effekte verstärken die Effekte anderer Substanzen (z.B. Katecholamine), die durch Stress freigesetzt wurden. Die akuten, stressbedingten Veränderungen werden daher überwiegend durch permissive und stimulierende GC-Effekte bestimmt.

Die folgenden Abschnitte erläutern, wie Cortisol im menschlichen Körper synthetisiert und freigesetzt wird, wie es in der Peripherie wirkt und welche Cortisoleffekte auf zentralnervöser und psychischer Ebene ermittelt werden konnten. Dabei wird auf die Kategorisierung von Sapolsky et al. (2000) Bezug genommen. Ferner werden eine Metaanalyse zu den Gedächtniseffekten und eine Studie zu emotionalen Effekten von Cortisol vorgestellt.

5.1 Cortisolsynthese und -sekretion

Chemisch handelt es sich bei GCs um Steroidhormone. Ausgangsstoff aller Steroide ist das Lipid Cholesterin, das durch die Nahrung aufgenommen und endogen produziert wird. Die Cortisolsynthese erfolgt in den Zellen der NNR, sobald ACTH an Oberflächenrezeptoren bin-

det. Durch enzymatische Prozesse wird in den Mitochondrien aus Cholesterin das Hormon Pregnonolon katalysiert, das als Vorläuferhormon für Progesteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA), Aldosterone, Corticosteron und Cortisol fungiert. Die Bildung eines spezifischen Steroidhormons ist immer abhängig vom Phänotyp der Zelle mit der ACTH interagiert. Cortisol produzierende Zellen der Zona fasiculata und der Zona reticularis exprimieren Gene, mit Hilfe derer die Cortisol-katalysierenden Enzyme (z.B. Side Chain Cleavage-Enzym (P450) und 11β-Hydroxsteroiddehydrogenase Typ I – 11βHSD-1) synthetisiert werden. In Glomerulosa-Zellen bewirkt ACTH wegen des entsprechenden Phänotyps die Bildung von Aldosteron. Die synthetisierten Corticosteroide diffundieren aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaft und dem geringen molekularen Gewicht passiv durch die Membranen der Mitochondrien und der Zellen und treten in den Blutkreislauf ein (Norman & Litwack, 1997; Buckingham, 2006).

5.2 Molekulare Cortisoleffekte

Das freie Cortisol bindet sich an intrazelluläre, genomisch wirksame Corticosteroidrezeptoren (MR und GR). Ferner wurde kürzlich eine membrangebundene Variante des MR nachgewiesen, die nicht genomisch wirkt und schnelle Cortisoleffekte vermittelt (de Kloet, Joels & Holsboer, 2005; Haller, Mikics & Makara, 2008; Joels, Karst, DeRijk & de Kloet, 2008).
Die GC-Sensitivität einer Zelle ist abhängig vom Vorhandensein der Rezeptoren und von der fluktuierenden Konzentration dieser im Zytoplasma (Buckingham, 2006). Dabei steht die Rezeptorenzahl und -affinität im umgekehrten Verhältnis zur Plasmacortisolkonzentration. Lowy (1991) berichtet von einer Erhöhung der Anzahl an Corticosteroidrezeptoren (Up-Regulation) im Bereich des Hippocampus, des frontalen Cortex und des Hypothalamus bei adrenalektomisierten Ratten. Nach chronischer Corticosterongabe konnte eine Verminderung der Rezeptorenzahl (Down-Regulation) festgestellt werden. Ähnliche Befunde liegen auch für chronisch gestresste Ratten (z.B. Liu et al., 2002) und menschliche Lymphozyten (z.B. Yehuda, Lowy, Southwick, Shaffer & Giller, 1991; Rohleder, Wolf, Piel & Kirschbaum, 2003) vor.
Prinzipiell werden zwei Arten von Corticosteroidrezeptoren unterschieden. Der Typ I Rezeptor, auch als Mineralocorticoidrezeptor (MR) bekannt, bindet sowohl das MC Aldosteron als auch das GC Cortisol mit gleicher Affinität. In der Peripherie findet sich der MR in einer hohen Konzentration in Ephitelzellen der Nieren, des Darms, des Herzens und der Schweißdrüsen (Norman & Litwack, 1997) und ist dort mit einem GC-inaktivierenden Enzym (11β-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II – 11βHSD-2) co-lokalisiert, wodurch es eher durch Aldosteron aktiviert wird (Edwards et al., 1988; Funder, Pearce, Smith & Smith, 1988). Im

ZNS ist die MR-Verteilung auf das limbische System beschränkt. In diesen Regionen ist 11βHSD-2 nicht nachweisbar (Edwards et al., 1988; Seckl, 2004; Herbert et al., 2006; de Kloet, 2008). Hohe MR-Konzentrationen finden sich in Pyramidenzellen des Hippocampus, im entorhinalen Kortex, im Gyrus Dentatus, in der Amygdala und in Kerngebieten des lateralen Septums (De Kloet, Ratka, Reul, Sutanto & Van Eekelen, 1987; de Kloet et al., 2005). Der Typ II Rezeptor, auch als Glucocorticoidrezeptor (GR) bezeichnet, bindet ausschließlich GCs. Die Affinität dessen ist gegenüber synthetischen GCs (z.B. Dexamethason, Prednison) am höchsten. Cortisol und Corticosteron haben eine zehnmal höhere Affinität gegenüber dem MR als dem GR (De Kloet et al., 1987). Daher binden Cortisol und Corticosteron unter Ruhebedingungen überwiegend an den MR. Der GR wird erst bei einer erhöhten Konzentration von Cortisol bzw. Corticosteron im Plasma (z.B. durch Stress, circadiane Rhythmus, Medikamenteneinnahme) gebunden. Im Vergleich zum MR ist der GR ist in fast jeder Körperzelle lokalisiert und auch im Gehirn weit verbreitet. Die höchste GR-Dichte findet sich im limbischen System, dem PVN und in Kerngebieten der aufsteigenden aminergen Fasersysteme (De Kloet et al., 1987; de Kloet et al., 2005). Die höchste Co-Lokalisation an MRs und GRs findet sich im Hippocampus und der Amygdala (de Kloet et al., 2005). Cortisoleffekte werden unter Ruhebedingungen immer über den MR vermittelt. Bei erhöhter Cortisolausschüttung werden sowohl der MR als auch der GR durch Cortisol besetzt. Daher werden stressassoziierte Cortisoleffekte immer über die Co-Aktivierung beider Rezeptoren vermittelt (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joels, 1998; de Kloet et al., 2000; de Kloet et al., 2005).

Die intrazellulären Corticosteroidrezeptoren bestehen aus Polypeptidketten und bilden mit anderen Proteinen einen Proteinkomplex. Bindet Cortisol an die Ligandenbindungsdomäne dieses Komplexes ändert der inaktive Rezeptor seine Konformität und gelangt über Proteine durch die Poren der Kernhülle in den Zellkern (Translokation). Der aktive Hormon-Rezeptorkomplex bindet an spezifische DNA-Bindungsstellen und stimuliert oder inhibiert, je nach Rezeptortyp und DNA-Bindungsstelle, den Prozess der Transkription. Im Falle der Stimulation wird eine genspezifische mRNA katalysiert, die dann in das Zytosol wandert und in eine Aminosäurensequenz übersetzt wird (Translation). Dies Protein kann dann metabolische Prozesse der Zelle oder ihre Membranleitfähigkeit beeinflussen. Die Entkopplung von Hormon und Rezeptor erfolgt nach Ablösung von der DNA-Bindungsstelle im Zytoplasma. Der unbesetzte Rezeptor bindet nun verschiedene Proteine, wodurch die Cortisolaffinität wieder zunimmt. Somit übt Cortisol eine direkte genomische Wirkung aus, die mehrere Minuten bis Stunden später in einer veränderten Proteinbiosyntheseleistung der Zelle resultiert (Norman & Litwack, 1997; de Kloet et al., 2005). Die genomisch wirksamen MRs werden im

ZNS durch die basalen Cortisolspiegel kontinuierlich aktiviert. Dadurch wird Stabilität in der Erregbarkeit des ZNS und eine gewisse Sensitivität (Set-Point) gegenüber stresshaften Ereignissen gewährleistet (Joels et al., 2008). Hingegen bewirkt der genomisch wirksame GR im ZNS eine Wiederherstellung der Homöostase, indem die Stressreaktion reduziert wird und Erholungsprozesse eingeleitet werden. So verhindert er eine überschießende Stressreaktion (de Kloet et al., 2005). Ferner ist die Aktivität und das Ausmaß der Besetzung dieses Rezeptors für mnestische GC-Effekte ausschlaggebend (siehe Abschnitt 5.4.4). Daher ist dieser Rezeptor auch für die Speicherung stresshafter Erfahrungen bedeutsam und bereitet auf zukünftige Stresserlebnisse vor (präparativer GC-Effekt; Joels et al., 2008).

Seit kurzem gibt es Belege für eine Variante des MR, der membrangebunden ist und schnelle, nicht genomische Effekte im ZNS vermittelt. Nicht genomische, schnelle MR-Effekte konnten schon früher an Nierenzellen, im Darm und an Herzzellen nachgewiesen werden. In diesen Zellen beeinflussen sie den Ca^{2+}-Einstrom, den Na/H-Austausch oder diverse secondmessenger Prozesse (Funder, 2005, 2006; Tasker, Di & Malcher-Lopes, 2006). Im ZNS konnten ebenfalls schnelle, nicht genomisch wirksame MRs nachgewiesen werden. In bestimmten Hippocampuszellen (CA1-Region) sind sie präsynaptisch lokalisiert, steigern die Wahrscheinlichkeit der Glutamatfreisetzung und verstärken somit exizitatorische postsynaptische Potentiale. Diese Rezeptoren bestimmen die erste Phase der Stressreaktion und zeigen sich kurz nach dem stressinduzierten Plasmacortisolanstieg. Wie die GRs haben sie eine zehnmal geringere Cortisolaffinität im Vergleich zu den intrazellulären MRs, weshalb die membrangebundenen MRs nur bei starker Cortisolausschüttung besetzt werden (Karst et al., 2005; de Kloet, Karst & Joels, 2008; Joels et al., 2008). Mittlerweile liegen auch Belege für postsynaptisch lokalisierte membrangebundene MRs vor (Olijslagers et al., 2008). Funktional stehen die nicht genomischen, MR vermittelten Effekte im ZNS mit Situationsbewertung und Auswahl eines adäquaten Verhaltens zur Bewältigung der Stresssituation in Zusammenhang (Karst et al., 2005; Joels et al., 2008). Darüber hinaus konnten schnelle, nicht genomische Cortisoleffekte auch an CRH-Neuronen im PVN festgestellt werden. Hier vermitteln sie die schnelle, negative Rückkopplungsschleife und reduzieren so die CRH-Synthese (Keller-Wood & Dallman, 1984; Sapolsky et al., 2000; Buckingham, 2006). Diese Rezeptoren sind an der postsynaptischen Membran lokalisiert, reduzieren exzitatorische postsynaptische Potentiale durch Beeinflussung des Endocannabinoidsystems und zeigen ein pharmakologisches Profil, das dem GR entspricht (Di, Malcher-Lopes, Halmos & Tasker, 2003).

Die GC-Metabolisierung erfolgt in der Leber und die Ausscheidung der Abbauprodukte über den Urin. Einige Körperzellen verfügen über das Cortisol-inaktivierende Enzym 11βHSD-2

(Buckingham, 2006). Die Plasmahalbwertszeit der freien Cortisolfraktion beträgt ca. 70 Minuten. Pro Tag sezerniert ein erwachsener Mensch unter Ruhebedingungen ca. 25 mg Cortisol (Norman & Litwack, 1997). Unter Stress kann dieser Wert um ein Vielfaches zunehmen, wobei die GC-Maximalkonzentration stimulusabhängig ist und sich frühestens 10 Minuten nach Beendigung der Belastung zeigt. Hingegen erreicht die ACTH-Plasmakonzentration direkt zum Ende der Belastung ihr Maximum. Diese zeitliche Diskrepanz wird durch die räumliche Distanz zwischen Adenohypophyse und NNR erklärt (Kirschbaum et al., 1993).

5.3 Physiologische Cortisoleffekte

Die primäre physiologische Funktion von Cortisol und allen anderen GCs ist die Bereitstellung der Energiequelle Glucose. Daher resultiert der Name Glucocorticoid. Ohne GCs würde ein Organismus unter Stress wegen Energiemangels versterben. Da die Corticosteroidrezeptoren in fast allen kernhaltigen Körperzellen nachweisbar sind, moduliert Cortisol zahlreiche Körperfunktionen. Die meisten der bekanten GC-Effekte sind genomischer Art und werden über den GR vermittelt. Die wichtigsten physiologischen Cortisoleffekte sind die kardiovaskulären, metabolischen und immunologischen Effekte, die allesamt in den folgenden Abschnitten kurz erläutert werden. Einen detaillierten Überblick über alle bekannten GC-Effekte liefern Sapolsky et al. (2000) und Kirschbaum und Hellhammer (1999). Die zentralnervösen Cortisoleffekte werden separat in Abschnitt 5.4 erläutert.

5.3.1 Kardiovaskuläre Cortisoleffekte

Die kardiovaskuläre Arbeit unter Ruhebedingungen und die kardiovaskulären Veränderungen unter Stressbedingungen werden hauptsächlich über das sympathische Nervensystem vermittelt. GCs erhöhen den Blutdruck und das kardiale Auswurfvolumen (z.B. Sambhi, Weil & Udhoji, 1965; Krakoff, 1988; Grunfeld, 1990), indem sie die Wirkung der Katecholamine verstärken und so permissiv positiv ionotrop auf das kardiovaskuläre System wirken (Sapolsky et al., 2000). Weitere Forschungsarbeiten belegen den Einfluss der GCs auf die Dichte und Affinität von β-Adrenorezeptoren im glatten Muskelgewebe der Arterien, im Herzgewebe, im Lungengewebe und auf der Oberfläche von Lymphozyten (Sapolsky et al., 2000). Dabei konnte eine signifikante positive lineare Beziehung zwischen der Cortisolkonzentration im Blut und der Dichte und Affinität der β-Adrenorezeptoren nachgewiesen werden, wobei die α-Adrenorezeptoren durch die GC-Konzentration unbeeinflusst blieben.

5.3.2 Metabolische Cortisoleffekte

Die Katecholamine der SNMA bewirken im Rahmen der Notfallreaktion eine Erhöhung des Blutglucosespiegels, indem sie eine Erhöhung der Insulinresistenz von Zellen bewirken und Glucagon aus der Bauchspeicheldrüse zur Glykogenolyse freisetzen. GCs wirken katabolisch auf den Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel, wodurch gespeicherte Energie mobilisiert wird (Sapolsky et al., 2000). Unter Stress ist dies notwendig, um sich der erhöhten Belastung widersetzten zu können. Die wesentlichen Zielzellen der GCs sind daher die Zellen der Leber, Fettzellen und Muskelzellen (Sapolsky et al., 2000).

Eine Möglichkeit der Erhöhung des Blutglucosespiegels ist die Glykogenolyse. So erklären Pilkis & Granner (1992), dass GCs die Enzyme der Glykogenolyse in der Leber stimulieren und so eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels bewirken. Eine andere Möglichkeit der Erhöhung des Blutzuckerspiegels ist die Glukoneogenese, die ebenfalls durch GCs stimuliert wird. Für diesen Prozess werden verschiedene Substrate benötigt, die durch den Proteinkatabolismus in Muskeln und Bindegewebe und die Lipolyse in Fettzellen bereitgestellt werden. Beides kann durch GCs stimuliert werden. So bewirkt eine längerfristig erhöhte Cortisolproduktion (z.B. Morbus Cushing) Muskelschwund. Hinsichtlich der Lipolyse konnte festgestellt werden, dass GCs an Fettzellen permissiv wirken, indem sie die Sensitivität des Fettgewebes gegenüber lipolytischen Substanzen (z.B. Katecholamine oder Glucagon) erhöhen (Sapolsky et al., 2000). Es wird deutlich, dass die metabolischen GC-Effekte im Vergleich zu den kardiovaskulären GC-Effekten nicht eindeutig klassifiziert werden können. Es gibt sowohl permissive als auch stimulatorische GC-Effekte auf den Metabolismus von Säugetieren.

5.3.3 Immunologische Cortisoleffekte

Seit Beginn Stressforschung wird untersucht, wie die „physiologischen Stressmediatoren“ auf Komponenten des Immunsystems wirken. Während die Hormone der „ersten Welle“ der Stressreaktion (Ausschüttung von CRH und Katecholamine) sowohl stimulierende als auch hemmende Effekte auf Elemente des Immunsystems aufweisen, zeigen die Hormone der „zweiten Welle“ der Stressreaktion (GC-Ausschüttung) durchweg hemmende Effekte auf diverse Elemente des Immunsystems, wie z.B. die Antikörpersynthese, Phagozytose, Zellproliferation, Killerzellenaktivität, Zytokinproduktion (Sapolsky et al., 2000). Alle GCs hemmen die Synthese, Freisetzung und Effektivität von Immunzellen und deren Wirksubstanzen, um einer Überreaktion des Immunsystems und daraus resultierenden Gewebeschäden entgegenzuwirken. Zugleich wird die HHNA, vermutlich im Sinne einer Selbstregulation, durch be-

stimmte pro-inflammatorische Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF-α) aktiviert. Ein Cortisolmangel führt daher zu einer übertriebenen Immunfunktion (Besedovsky & del Rey, 2000). Daher werden GCs seit der Publikation von Hench, Kendall, Slocumb und Polley (1949) in der Medizin als Entzündungshemmer eingesetzt (Lundberg, Grundtman, Larsson & Klareskog, 2004). Allerdings gibt es seit einigen Jahren auch Befunde, die belegen, dass GCs nicht nur immunsuppressive sondern auch immunstimulierend wirken, indem sie beispielsweise die Migration von Immunzellen in Körperregionen, wo sie akut gebraucht werden, anregen (z.B. Dhabhar & McEwen, 1996; Dhabhar, Miller, McEwen & Spencer, 1996; Dhabhar & McEwen, 1997, 1999). Auch in invivo Studien konnte gezeigt werden, dass GCs kurzfristig eine Inhibtion von Immunfunktionen auslösen, allerdings nach 6 Stunden eine gesteigerte Immunaktivität bewirken (Barber et al., 1993). Daher können in Anlehnung an die Kategorisierung von Sapolsky et al. (2000) für Cortisol und alle übrigen GCs sowohl stimulierende als auch suppressive Effekte auf das Immunsystem geschlussfolgert werden.

5.4 Zentralnervöse und psychologische Cortisoleffekte

Cortisoleffekte auf zentralnervöser und psychischer Ebene sind komplexer Natur. Die wichtigsten beziehen sich auf die Glucoseutilisation des Gehirns, Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsprozesse, das Gedächtnis und das Gefühlsleben. Im Folgenden werden diese Effekte kurz erläutert. Besondere Aufmerksamkeit wird den Gedächtniseffekten und den emotionalen Effekten von Cortisol gewidmet.

5.4.1 Cortisoleffekte auf die zerebrale Glucoseutilisation

Im Rahmen von Stress kommt es oftmals zu einer Erhöhung des Blutflusses und des Glucoseverbrauchs im Gehirn. Die Katecholamine der SNMA können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Daher werden diese Veränderungen durch die Sympathikusaktivierung im ZNS und die stressbedingte Blutdruckerhöhung erklärt (Bryan, 1990; Sapolsky et al., 2000). Hingegen bewirken alle GCs dosisabhängig eine Hemmung des zellulären Glucoseverbrauchs- und -transports, um den stimulatorischen SNMA-Effekten entgegenzuwirken und entsprechend der Hypothese protektiver GC-Effekte (Munck et al., 1984) eine Übererregung des ZNS zu vermeiden. Beispielsweise beobachteten Kadekaro, Ito und Gross (1988) eine erhöhte zentrale Glucoseutilisation bei adrenalektomisierten Ratten. Dieser Effekt konnte durch DEX rückgängig gemacht werden, was darauf schließen lässt, dass der suppressive GC-Effekt auf die Glucoseutilisation über den GR vermittelt wird. Darüber hinaus beobachteten

Horner, Packan und Sapolsky (1990) an in vitro Kulturen, bestehend aus Nerven- und Gliazellen, dass GCs nicht nur den Glucosverbrauch, sondern auch den Glucosetransport und -austausch zwischen den Zellen dosisabhängig und somit auch GR-abhängig inhibieren. Alle Studien zeigen somit, dass GCs auf die zerebrale Glucoseutilisation suppressiv wirken.

5.4.2 Cortisoleffekte auf Wahrnehmungsprozesse

Aus der Vielfalt der zentralen Cortisoleffekte sind die sensorischen GC-Effekte hervorzuheben, da diese im Vergleich zu anderen neuropsychologischen Prozessen bereits früh erforscht wurden. Henkin und Kollegen (1963; 1966; 1967; 1968) untersuchten in einer Serie von Studien die olfaktorische, gustatorische und auditive Wahrnehmung von Addison-Patienten oder adrenalektomisierten Patienten und stellten fest, dass GCs die Wahrnehmungsschwellen erhöhen. Von der Arbeitsgruppe um Fehm-Wolfsdorf wurden diese Befunde auch an gesunden Probanden mittels exogener Cortisolgaben in Hinblick auf die Hörschwelle, die Geruchswahrnehmung und die visuelle Wahrnehmung repliziert (Fehm-Wolfsdorf, Scheible, Zenz, Born & Fehm, 1989; Fehm-Wolfsdorf & Nagel, 1996). Ferner konnte auf der Basis weiterer Studien nachgewiesen werden, dass die circadiane HHNA-Rythmik tagesrhythmische Schwankungen hinsichtlich der Wahrnehmungsschwellen bewirkt (Fehm-Wolfsdorf, Reutter, Zenz, Born & Lorenz, 1993a) und dass stressinduzierte Cortisolausschüttungen die Stapediusreflexschwelle im Ohr erhöhen (Fehm-Wolfsdorf et al., 1993b). Auch im Hinblick auf die Schmerzwahrnehmung konnte festgestellt werden, dass hohe Cortisolspiegel die Schmerzschwelle erhöhen (Lentjes, Griep, Boersma, Romijn & de Kloet, 1997; Fries, Hesse, Hellhammer & Hellhammer, 2005; Wingenfeld et al., 2008). Es wird deutlich, dass GCs sensorische Wahrnehmungsschwellen im allgemeinen erhöhen, was dafür spricht, dass diese Substanzen auf Wahrnehmungsprozesse suppressive Effekte ausüben, wahrscheinlich im Sinne der Vermeidung einer Übererregung und Ablenkung (protektiver GC-Effekt).

5.4.3 Cortisoleffekte auf Aufmerksamkeitsprozesse

Auch Aufmerksamkeitsprozesse unterliegen dem Effekt von Cortisol. Kopell, Wittner, Lunde, Warrick und Edwards (1970) fanden nach Gabe von 3 mg Cortisol pro kg Körpergewicht innerhalb einer Stunde eine verringerte Amplitude visuell evozierter Potenziale und erhöhte Latenzen auf relevante Hinweisreize. Born, Kern, Fehm-Wolfsdorf und Fehm (1987) erfassten in einer placebokontrollierten Studie auditorisch evozierte Potentiale nach Gabe von 16 mg Hydrocortison im Rahmen einer Aufgabe zum dichotischen Hören. Auch hier fand sich

eine reduzierte Amplitude des Aufmerksamkeitspotentials. Ähnlich beobachteten Wolkowitz et al. (1990) bei gesunden Probanden nach Gaben von Dexamethason (DEX), Prednison oder Placebo signifikante Gruppenunterschiede in der Unterscheidung von Zielwörtern und Distraktoren. Die mit GCs behandelten Probanden erkannten Distraktoren häufiger als Zielwörter. Diese Befunde werden allesamt als Belege für eine fehlerhafte und irritable Informationsverarbeitung unter starkem GC-Einfluss interpretiert und durch den protektiven GC-Effekt erklärt. So könnten GCs die Zufuhr und die Verarbeitung von Informationen drosseln, um einer Übererregung des Gehirns zu verhindern (siehe Munck et al., 1984). Allerdings widersprechen diese Befunde subjektiven Probandenaussagen. Nach Cortisolgaben berichten die meisten Probanden von einer subjektiv empfunden gesteigerten Wachheit und Konzentriertheit (z.B. Born, Hitzler, Pietrowsky, Pauschinger & Fehm, 1988; Plihal, Krug, Pietrowsky, Fehm & Born, 1996). Passend dazu fanden Born et al. (1988) erhöhte Amplituden auditorisch evozierter Potenziale bei Probanden, denen 20 oder 40 mg Hydrocortison verabreicht wurde und die danach sehr hohe Plasmacortisolwerte aufzeigten („high responder“) im Vergleich zu den Probanden, die auf die Gabe von Hydrocortison mit niedrigeren Cortisolwerten reagierten („low responder“). Ashton, Lunn, Marsh und Young (2000) verabreichten über 7 Tage zweimal pro Tag 20 mg Hydrocortison oder Placebo und fanden höhere Amplitude auditorisch evozierter Potenziale bei den Hydrocortison-Probanden. Aktuelle Befunde zur selektiven Aufmerksamkeit belegen ebenfalls, dass hohe Cortisolkonzentrationen im Plasma, sowohl unter Ruhebedingungen als auch infolge des TSST, geringere Reaktionszeiten hinsichtlich der Farbbennung im „Emotional-Stroop-Test“ im Sinne einer Vermeidungsreaktion bewirken (z.B. van Honk et al., 1998; Roelofs, Bakvis, Hermans, van Pelt & van Honk, 2007). Dieser Effekt konnte sogar auf subliminaler Ebene der Informationsverarbeitung nachgewiesen werden. Insgesamt sprechen diese Befunde für differentielle Cortisoleffekte. Je nach Aufmerksamkeitsfunktion und angewandter Methode gibt es sowohl suppressive, stimulierende und präparative Cortisoleffekte auf Aufmerksamkeitsprozesse.

5.4.4 Cortisoleffekte auf das Gedächtnis

Unter den psychischen Cortisoleffekten sind die Gedächtniseffekte hervorzuheben. Bereits Ende der sechziger Jahre berichteten Mühlen und Ockenfels (1968) neurodegenerative Effekte durch prolongierte, hohe Cortisolspiegel im Tierexperiment. Die dabei entdeckten degenerativen Effekte auf hippocampale Pyramidenzellen, die bei Cushing-Patienten beobachteten reversiblen Gedächtniseinbußen und Hippocampusveränderungen (z.B. Starkman, Gebarski, Berent & Schteingart, 1992; Starkman et al., 1999) und die signifikanten Korrela-

tionen zwischen Alter, hippocampaler Degeneration und erhöhter GC-Konzentration (z.B. Landfield, Baskin & Pitler, 1981; Lupien et al., 1998; Miller & O'Callaghan, 2005) waren der Grundstein für ein zentrales Gebiet der neurobiologischen Stressforschung. Ausgehend von der Fragstellung, wie akute und chronische Erhöhungen der GC-Konzentration im Plasma sich auf Gedächtnisprozesse auswirken, wurden zahlreiche tier- und humanexperimentelle Studien vollzogen. Inzwischen ist bekannt, dass sich sowohl ein GC-Mangel als auch ein GC-Überschuss negativ auf die Gedächtnisleistung, neuronale Zellfunktionen und Zellmorphologie auswirken. Es wurden daher stimulatorische und suppressive GC-Effekte hinsichtlich der Gedächtnisleistung verzeichnet. Diese widersprüchlich erscheinenden Befunde können in Abhängigkeit von der GC-Konzentration im Plasma, der Art des untersuchten Gedächtnissystems, der Parallelaktivierung der SNMA, den unterschiedlichen Phasen der Gedächtnisbildung (Enkodierung/Konsolidierung vs. Abruf) und dem emotionalen Gehalt des Lernmaterials erklärt werden. In den nächsten Abschnitten werden tier- und humanexperimentelle Befunde und Befunde zum Wirkmechanismus der GC-Effekte auf das Gedächtnis im Detail erläutert. Abschließend wird eine eigens durchgeführte Metaanalyse zum Cortisoleinfluss auf das menschliche deklarative Gedächtnis vorgestellt.

5.4.4.1 Tierexperimentelle Befunde

In Tierstudien wird die Gedächtnisleistung oft durch räumliche Lernleistungen gemessen. Die Mehrzahl der Tierstudien zeigt, dass GCs in einer dosisabhängigen Funktion die Konsolidierung von Informationen verbessern, wohingegen der Abruf beeinträchtigt wird.

Beispielsweise injizierten Flood et al. (1978) Mäusen direkt nach dem Training einer konditionierten Vermeidungsreaktion in einer Shuttle-Box unterschiedliche Dosen von Corticosteron, Hydrocortison oder DEX. Sie beobachteten eine Wochen nach dem Verhaltenstraining, dass diejenigen Tiere, die mit hohen DEX- oder Corticosterondosen behandelt wurden geringere Vergessensraten hinsichtlich der Vermeidungsreaktion aufzeigten, als die Tiere, die mit geringen Dosen oder nur mit Corticosteron behandelt wurden. Zudem fanden sie, dass die Gabe von DEX die amnestischen Effekte eines Proteinbiosynthesehemmers aufhob und 210 Minuten nach dem Lernen keinen Einfluss mehr auf die Gedächtnisleistung hatte. Der Befund, dass moderate GC-Dosen die Gedächtnisleistung verbessern, wenn sie unmittelbar und nicht mehrere Stunden nach dem Lernen verabreicht werden, konnte in Folgestudien bestätigt werden (z.B. Sandi & Rose, 1994; McGaugh, Cahill & Roozendaal, 1996). Dazu passend zeigen adrenalektomisierten Ratten im Morris Water Maze signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen im Vergleich zu Kontrolltieren. Dieser Effekt verschwand nach DEX-

Injektion unmittelbar nach dem Lernen oder einer Corticosteron- Substitutionsbehandlung (z.B. Roozendaal, Portillo-Marquez & McGaugh, 1996; Pugh, Tremblay, Fleshner & Rudy, 1997). Auch Stressexposition nach dem Lernen wirkt förderlich auf die Konsolidierung (Shors & Thompson, 1992; Shors, Weiss & Thompson, 1992; Luine, Martinez, Villegas, Magarinos & McEwen, 1996; Conrad, LeDoux, Magarinos & McEwen, 1999). Wurde beispielsweise der GC-Plasmaspiegel von Ratten im Morris Water Maze experimentell durch Veränderung der Wassertemperatur variiert, zeigte sich das hohe Spiegel zu einer schnelleren Akquisitionsleistung führen (Sandi, Loscertales & Guaza, 1997).

Roozendaal (2002) weist jedoch darauf hin, dass es bei vielen Studien aufgrund eines relativ kurzen Zeitintervalls zwischen Lernen und Abruf schwierig ist, zu beurteilen, ob die GC-Effekte ausschließlich auf eine Beeinflussung der Konsolidierung zurückzuführen sind, oder ob GCs auch einen direkten Einfluss auf den Abruf haben, da die GC-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt des Abrufs noch erhöht sind. Um eine derartige Konfundierung der einzelnen Phasen der Gedächtnisbildung im Hinblick auf die GC-Wirkung zu vermeiden, führten de Quervain, Roozendaal und McGaugh (1998) ein Experiment mit Ratten durch, bei denen die Abrufleistung im Morris Water Maze erst einen Tag nach dem Lernen überprüft wurde. Ratten, die 30 Minuten vor dem Abruf einen Fußschock erhalten hatten, zeigten eine schlechtere Erinnerungsleistung im Vergleich zu Kontrolltieren und Ratten, die zwei Minuten oder vier Stunden vor dem Abruf einen Fußschock erfuhren. Eine Parallelanalyse der Corticosteronspiegel zeigte, dass die Konzentration 30 Minuten nach der Stressexposition am höchsten war, innerhalb von vier Stunden wieder ihren Ausgangswert erreichte und sich zwei Minuten nach dem Fußschock kaum Spiegelveränderungen nachweisen ließen. Wurde die stressinduzierte Erhöhung des Corticosteronspiegels durch die Gabe von Metyrapon 40 Minuten vor dem Fußschock blockiert, konnten keine Leistungseinbußen beim Abruf nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei den Ratten, die keine Fußschocks erhalten hatten, eine Injektion von Corticosteron 30 Minuten vor dem Abruf in Abhängigkeit von der Dosis zu einer vergleichbaren Leistungsverschlechterung führte. Anhand dieser Ergebnisse leiteten die Forscher ab, dass hohe GC-Konzentrationen im Plasma Abrufdefizite verursachen. Weitere Studien, die das Ziel verfolgten den Einfluss von akutem Stress auf Abrufprozesse zu untersuchen, konnten dies bestätigen (z.B. Ohl & Fuchs, 1998; Diamond, Park, Heman & Rose, 1999).

5.4.4.2 Wirkmechanismen der mnestischen Cortisol-Effekte

Die in Tierstudien beobachteten konsolidierungsförderlichen und abrufbeeintächtigenden GC-Effekte werden pharmakodynamisch über die Aktivierung der Corticosteroidrezeptoren und über die Aktivität bestimmter Strukturen im limbischen System des Gehirns erklärt. Berücksichtigt werden muss, dass die im Folgenden dargestellten Wirkmechanismen überwiegend auf der Basis von Tierstudien geschlussfolgert wurden.

5.4.4.2a Die invertierte U-Funktion

Mnestische GC-Effekte wurden lange Zeit dosisabhängig im Sinne einer umgekehrten U-Funktion erklärt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die MRs unter basalen Bedingungen durch endogene GCs fast vollständig besetzt sind, und die GRs erst durch erhöhte GC-Spiegel zusätzlich besetzt und aktiviert werden. Deshalb wurde vermutet, dass die konsolidierungsförderlichen und abrufbeeintächtigenden GC-Effekte hauptsächlich durch eine Aktivierung der GRs entstehen (Sapolsky, 2003). Beispielsweise wurde beobachtet, dass die intracerebroventrikuläre Gabe eines GR-Antagonisten unmittelbar nach dem Lernen zu einer Verschlechterung der räumlichen Gedächtnisleistung im Morris Water Maze führt, hingegen die Infusion eines MR-Antagonisten das Explorationsverhalten, aber nicht die Gedächtnisleistung beeinträchtigte (Oitzl & De Kloet, 1992). Daher wurde vermutet, dass die MRs eher mit sensorischer Integration, Exploration und adäquater Reaktionsauswahl assoziiert sind (Lupien & McEwen, 1997; De Kloet, Oitzl & Joels, 1999). Andere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass MRs maßgeblich an Gedächtnisprozessen, Prozessen der synaptischen Plastizität und der Erregbarkeit von Neuronen beteiligt sind (De Kloet et al., 1999). Beispielsweise verabreichten Conrad, Lupien und McEwen (1999) adrenalektomisierten Ratten unterschiedliche Corticosterondosen während einer räumlichen Diskriminationsaufgabe. Der Grad der Rezeptorbesetzung korrelierte signifikant mit der Gedächtnisleistung in Form einer umgekehrt U-förmigen Beziehung. Daher wurde der Wirkmechanismus der invertierten U-Funktion im Sinne einer MR/GR-Balance-Theorie reinterpretiert (De Kloet et al., 1999). Diese Theorie besagt, dass mnestische GC-Effekte durch das Verhältnis der MR/GR-Aktivierung bestimmt werden. Die Leistung ist besser, wenn die MRs vollständig und die GRs nur teilweise aktiviert sind, was zu einem erhöhten MR/GR-Quotienten führt (Spitze der umgekehrten U-Funktion). Die Leistung ist schlechter, wenn die GC-Spiegel entweder ganz niedrig oder ganz hoch sind (niedriger MR/GR-Quotienten – Extreme der umgekehrten U-Funktion). Die Theorie bezieht sich auf die intrazellulären und die membrangebunden Rezeptoren.

5.4.4.2b Hippocampus vermittelte mnestische Cortisoleffekte

Die Hippocampi befinden sich im Temporallappen der Gehirnhemisphären (siehe Abbildung 5.1). Der Gyrus dentatus, der durch den enthorinalen Kortex innerviert wird, stellt die Eingangsstation des Hippocampus dar. Dabei wird die Aktivität des enthorinalen Kortex durch den temporalen Kortex, den Gyrus Cinguli und die Amygdala bestimmt. Die glutamatergen Nervenzellen des Hippocampus sind in der sogenannten Pyramidenzellschicht (Stratum pyramidale) angeordnet. In seiner tangentialen Richtung wird der Hippocampus unterteilt in die Regionen CA1 bis CA4 (Zilles & Rehkämper, 1998). Da im Hippocampus Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammenfließen und von dort zum Kortex zurückgesandt werden, ist er eminent wichtig für die Überführung von Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis (Zilles & Rehkämper, 1998). Dies gilt insbesondere für deklarative und räumliche Gedächtnisinhalte (Fakten- und Ereigniswissen), was in verschiedenen tier- und humanexperimentellen Studien mittels selektiver Läsionen und bildgebende Verfahren belegt wurde (Squire, 1992; Schacter, Alpert, Savage, Rauch & Albert, 1996; Eldridge, Knowlton, Furmanski, Bookheimer & Engel, 2000; Yonelinas, Otten, Shaw & Rugg, 2005).

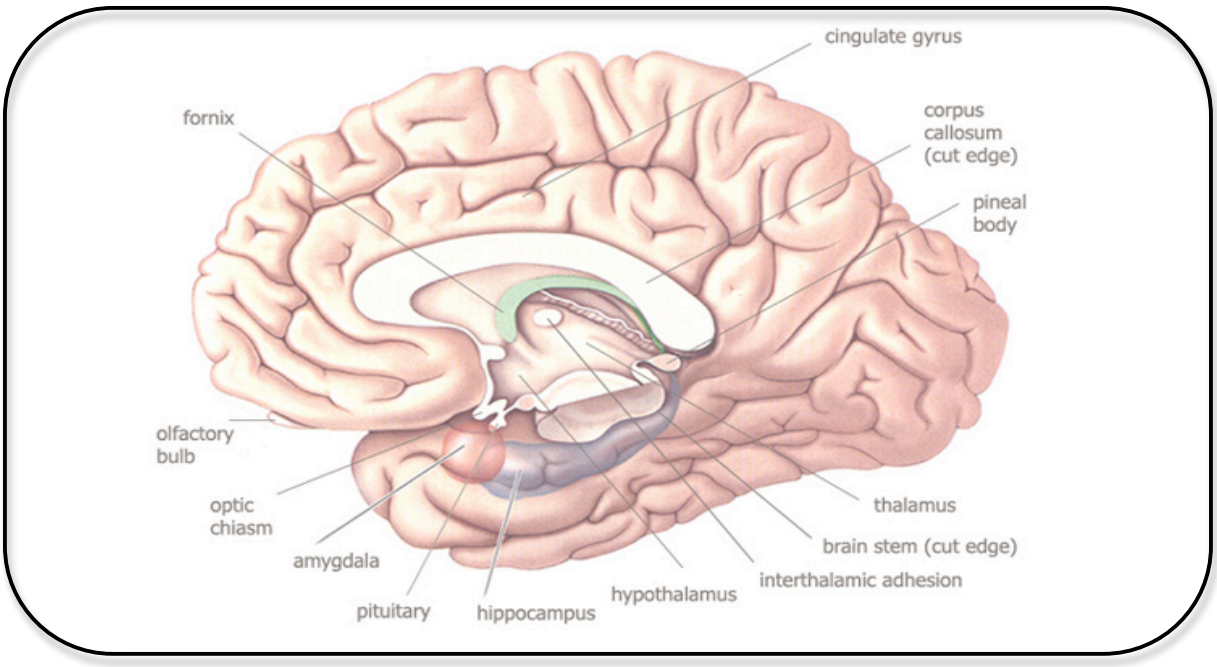

Abbildung 5.1: Neuroanatomische Lokalisation des Hippocampus und der Amygdala

Der Hippocampus und die Amygdala sind in beiden Gehirnhemisphären im Temporallappen lokalisiert. Sie gehören dem sogenannten limbischen System an, was Regionen umfasst, die das vegetative Nervensystem, Emotionen und Motivation, Lernen und Gedächtnis und neuroendokrine Funktionen kontrollieren (Quelle: Zilles & Rehkämper, 1998)

Zudem hat der Hippocampus eine hohe MR-GR-Dichte, weshalb er als die vermittelnde Struktur der mnestischen GC-Effekte angesehen wird (De Kloet et al., 1999). Dazu passend zeigten Roozendaal et al. (2003), dass die Injektion eines GR-Agonisten in den Hippocampus von Ratten 24 Stunden nach dem Training und eine Stunde vor dem Abruf zu einer dosisabhängigen Leistungsverschlechterung im Morris Water Maze führt. Die gleiche Injektion beeinflusste eine Stunde vor dem Training weder die Akquisition noch den direkten Abruf. Daraus schlussfolgerten die Forscher, dass die beeinträchtigende GC-Wirkung ausschließlich den (verzögerten) Abruf betrifft und über GRs im Hippocampus vermittelt wird. Hinsichtlich der konsolidierungsförderlichen GC-Effekte konnte mittels selektiver GR-Blockade nachgewiesen werden, dass diese überwiegend durch die Aktivierung hippocampaler MRs vermittelt werden (Oitzl, Fluttert & De Kloet, 1998). In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass GCs invitro und invivo Prozesse der synaptischen Plastizität beeinflussen (Sapolsky, 2003; Joels & Krugers, 2007). So besteht zwischen der GC-Konzentration im Plasma und der Induktion einer Langzeitpotenzierung (LTP) in Hippocampusneuronen eine umgekehrt U-förmige Beziehung (Joels & de Kloet, 1989; Diamond, Bennett, Fleshner & Rose, 1992). Bei niedrigen GC-Spiegeln fand man eine positive und bei hohen eine negative Korrelation mit der LTP. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine selektive Aktivierung hippocampaler MRs die LTP fördert, während eine selektive Aktivierung der GRs die LTP unterdrückt und das Auftreten der Langzeitdepression (LTD) bewirkt (Pavlides, Kimura, Magarinos & McEwen, 1994; Pavlides, Watanabe, Magarinos & McEwen, 1995; De Kloet et al., 1999). Darüber hinaus haben GCs auch Effekte auf die Erregbarkeit hippocampaler Neurone. Stressinduzierte, hohe GC-Plasmakonzentrationen hemmen die Erregbarkeit, während basale (niedrige) GC-Konzentrationen sie erhöhen (Hesen & Joels, 1993; Beck, List & Choi, 1994). Diese Effekte können ebenfalls auf die unterschiedliche Aktivierung der beiden GC-Rezeptoren zurückgeführt werden. Während aktivierte MRs eine Reduktion der serotonerg vermittelten Hyperpolarisation verursachen und so die Erregbarkeit erhöhen, bewirken die aktivierten GRs über Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration eine Öffnung von Kaliumionenkanälen, wodurch sich die Hyperpolarisation und die Refraktärperiode verlängert (Joels & de Kloet, 1992; McEwen & Sapolsky, 1995; De Kloet et al., 1999).

Abschließend sei erwähnt, dass langfristig erhöhte GC-Spiegel Veränderungen der Zytoarchitektur des Hippocampus bewirken. Corticosterongabe oder eine Stressexposition über einen Zeitraum von 21 Tagen bewirkt bei Nagetieren eine reversible, glutamatabhängige Atrophie der Apikaldendriten der CA3-Pyramidenzellen im Hippocampus (Woolley, Gould &

McEwen, 1990; Watanabe, Gould & McEwen, 1992; Magarinos, Deslandes & McEwen, 1999; de Kloet et al., 2005; Radley & Morrison, 2005; Herbert et al., 2006). Auch Humanstudien lieferten mit Hilfe bildgebender Verfahren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen hippocampaler Volumenreduktion und chronisch erhöhtem Cortisolspiegel, z.B. im Alter (Lupien et al., 1999b; Wolf et al., 2001a; Radley & Morrison, 2005) und bei Morbus Cushing (Starkman et al., 1992; Radley & Morrison, 2005). Zuletzt sei noch erwähnt, dass hohe GC-Spiegel infolge von chronischem Stress auch die Neurogenese im Gyrus dentatus beeinträchtigen (Gould, McEwen, Tanapat, Galea & Fuchs, 1997; Fuchs et al., 2001).

5.4.4.2c Amygdala vermittelte mnestische Cortisoleffekte

Die Amygdala (Corpus amygdaloideum) umfasst kappenförmig das rostrale Ende des Seitenventrikelunterhorns und liegt unmittelbar vor dem Hippocampus (siehe Abbildung 5.1). Die afferenten und efferenten Fasern des Corpus amygdaloideum verlaufen fast alle in der Stria terminalis, die ins Zwischenhirn zieht. Afferent ist der Kernkomplex mit der medialen Kerngruppe des Thalamus, dem Hypothalamus, der Riechrinde und Teilen des Frontal- und Temporalcortex verbunden. Efferenzen richtet die Amygdala in den Thalamus Hypothalamus, Hippocampus, das Striatum und das Septum (Zilles & Rehkämper, 1998). Die Amygdala verfügt wie der Hippocampus über eine hohe Dichte an beiden Corticosteroidrezeptoren (De Kloet et al., 1987; De Kloet et al., 1998; de Kloet, 2003; de Kloet et al., 2005) und spielt eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung von Situationen, der Analyse möglicher Gefahren und der Einleitung vegetativer Reaktionen. Daher ist die Amygdala auch in der Speicherung emotional betonter Erfahrungen involviert, wobei sie selbst Informationen nicht speichert (Sapolsky, 2003). So sind Ratten mit Amygdalaläsionen gegenüber dem Paradigma der Furchtkonditionierung nicht empfänglich (LeDoux, 2003). Ferner ist gut belegt, dass Erinnerungen an emotional bedeutsame Inhalte besonders stabil sind und von der Amygdala abhängen. Beispielsweise wurde mittels bildgebender Verfahren an gesunden Probanden gezeigt, dass bei der Betrachtung von emotional erregenden Filmsequenzen der Glukoseverbrauch in der rechten Amygdala mit der verzögerten Erinnerungsleistung korrelierte (Cahill et al., 1996). Im Gegensatz dazu konnte keine Korrelation zwischen der Amygdalaaktivität und der Erinnerungsleistung für emotional neutrale Sequenzen festgestellt werden. In anderen Studien wurde beobachtet, dass eine Läsion des basolateralen Kerns der Amygdala (BLA) die LTP-Induktion im Gyrus dentatus beeinträchtigt, während eine hochfrequente Stimulation der BLA diese erleichterte (Ikegaya, Saito & Abe, 1995a, b).

Vermittelt werden die gedächtnismodulierenden Effekte der Amygdala über eine Ausschüttung von Noradrenalin. Gold und van Buskirk (1975) konnten zeigen, dass Adrenalininjektion in der Peripherie unmittelbar nach dem Training die Leistung im Vermeidungslernen in einer dosisabhängigen Funktion verbesserte. Durch Injektion eines β-adrenergen Rezeptorblockers (Propranolol) in die Amygdala direkt nach dem Vermeidungslernen, aber vor der Adrenalininjektion in der Peripherie (Liang, Juler & McGaugh, 1986) oder durch Läsionen der Amygdala (Cahill & McGaugh, 1991) oder der Stria terminalis (Liang & McGaugh, 1983), kommt es zu einer Blockade des gedächtnisförderlichen Adrenalineffektes. Es wurde festgestellt, dass Adrenalin die β-adrenergen Rezeptoren der Neurone des Nervus vagus aktiviert. Wie in Abbildung 5.2 dargestellt projizieren die afferenten Fasern dieser Neurone zum NTS. Die noradrenergen Zellgruppen des NTS projizieren entweder direkt oder indirekt über den LC zur Amygdala, wo es zu einer Freisetzung von Noradrenalin kommt (McIntyre, Power, Roozendaal & McGaugh, 2003). Die Noradrenalinfreisetzung in der Amygdala ist eine Voraussetzung, damit die gedächtnisförderlichen Adrenalineffekte zustande kommen. Daher führen Injektionen von Noradrenalin in die Amygdala unmittelbar nach dem Lernen zu einer dosisabhängigen Steigerung der Gedächtnisleistung (Liang, McGaugh & Yao, 1990).

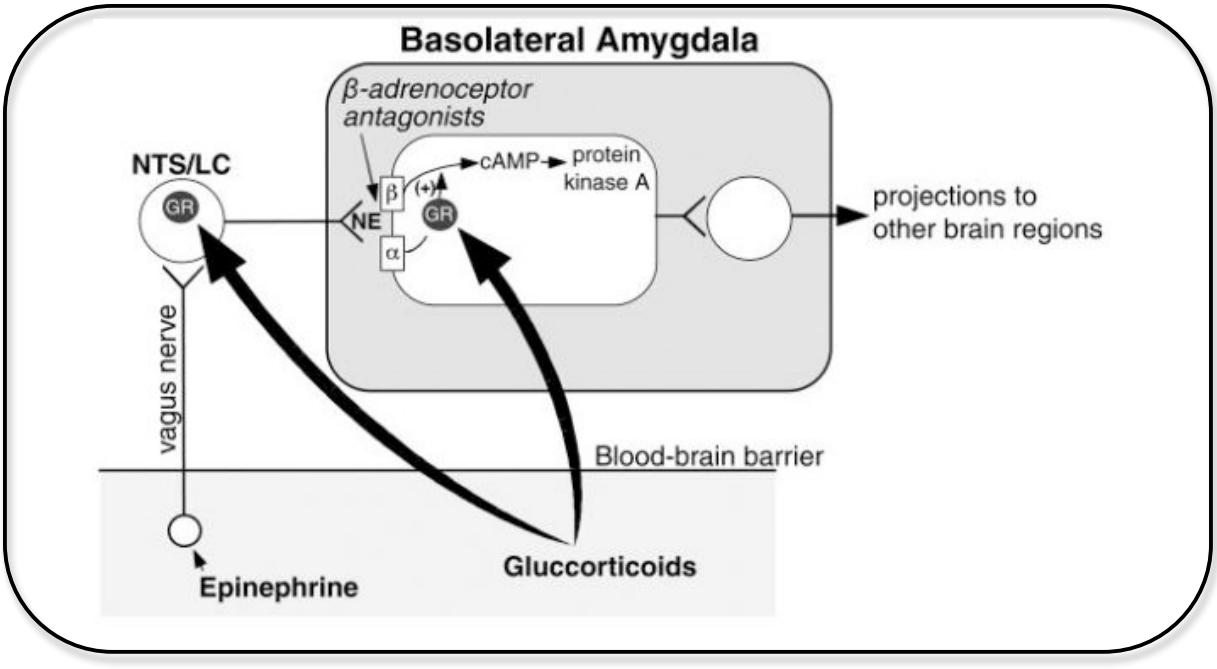

Abbildung 5.2: Die noradrenerge Aktivierung der Basolateralen Amygdala (BLA)

BLA-Zellen werden noradrenerg durch NTS- und/oder LC-Zellen erregt. Die Adrenorezeptoren aktivieren second messenger Transmitterprozesse. Dies mündet in der Stimulation anderer Gehirnregionen (z.B. Hippocampus). GCs überwinden die Blut-hirnschranke, interagieren mit den Adrenorezeptoren und aktivieren Zellen des NTS und LC (Quelle: Roozendaal, 2000)

In mehreren Experimenten konnte gezeigt werden, dass die GC-Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung von der noradrenergen Aktivierung der Amygdala abhängen. Beispielsweise bewirkt die Injektion eines β-adrenergen Rezeptorblockers in die BLA unmittelbar vor dem Lernen ein Ausbleiben der gedächtnisverbessernden Effekte einer GC-Injektion beim Vermeidungslernen (Quirarte, Roozendaal & McGaugh, 1997). Ferner wurde nachgewiesen, dass nur die Läsion der BLA – und nicht die des zentralen Kerns der Amygdala – die gedächtnisverbessernden Effekte einer GC-Injektion nach dem Lernen aufhob (Roozendaal & McGaugh, 1996). Dazu passend wurde durch selektive Injektion eines GR-Agonisten bzw. -Antagonisten unmittelbar nach dem Training belegt, dass nur die GRs der BLA und nicht des zentralen Amygdalakerns an den gedächtnisverbessernden GC-Effekten beteiligt sind (Roozendaal & McGaugh, 1996). Hingegen konnten die gedächtnisverschlechternden Effekte einer intracerebroventrikulären Injektion eines GR-Antagonisten nach einer selektiven Läsion der BLA nicht mehr nachgewiesen werden (Roozendaal et al., 1996). Weitere Arbeiten zeigen, dass der BLA-Einfluss auf Konsolidierungsprozesse auch die Beteiligung des Nucleus accumbens voraussetzt (Roozendaal, de Quervain, Ferry, Setlow & McGaugh, 2001).
Diese Befunde beziehen sich auf die Interaktion zwischen GCs und der Aktivierung der BLA bei der Konsolidierung. In einer Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die GC-bedingten Abrufdefizite von einer Aktivierung der BLA abhängen. Wie bereits erwähnt, stellten Forscher fest, dass die Injektion eines GR-Agonisten in den Hippocampus eine Stunde vor dem Abruf (einen Tag nach dem Training) zu einer dosisabhängigen Leistungsverschlechterung im Morris Water Maze führt. Im Gegensatz dazu hatte die Injektion in die BLA keinerlei Effekte (Roozendaal et al., 2003). Dies deutet zunächst darauf hin, dass eine GR-Aktivierung in der BLA nicht entscheidend am Gedächtnisabruf beteiligt ist. Allerdings konnten die Forscher beobachten, dass Ratten, denen eine Woche vor dem Training die BLA lädiert wurde, keine Leistungsverschlechterung nach der Injektion des GR-Agonisten in den Hippocampus zeigten. Somit ist der neuronale Input aus der BLA notwendig, um die hippocampalen GC-Effekte auf den Gedächtnisabruf zu ermöglichen.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Amygdala keinen Gedächtnisspeicher darstellt, aber über Verbindungen mit anderen Hirnstrukturen (z.B. Hippocampus, Nucleus accumbens) eine modulierende Funktion bei der Ausbildung von emotionalen Gedächtnisinhalten einnimmt. Dabei ist eine intakte BLA und eine noradrenerge Aktivierung dessen notwendig, damit GCs die Gedächtniskonsolidierung und den -abruf beeinflussen können.

5.4.4.3 Humanexperimentelle Befunde

Während die tierexperimentellen Befunde ein relativ einheitliches Bild der stimulatorischen und suppressiven GC-Effekte auf das Gedächtnis aufwerfen, sind die humanexperimentellen Studien hierzu widersprüchlicher, was auf praktische und ethische Gründe zurückzuführen ist. Im Folgenden werden hauptsächlich Studien aufgeführt, die den Einfluss akuterer Stressexpositionen und akuter Cortisolgaben auf die deklarative Gedächtnisleistung junger Menschen untersucht haben. Ein weiterer Unterpunkt beschäftigt sich mit Cortisoleffekten auf die Gedächtnisleistung von emotionalem Lernmaterial.

5.4.4.3a Stresseffekte auf menschliche Konsolidierungs- und Abrufprozesse

Die meisten Studien zum Einfluss von akutem Stress auf Gedächtnisprozesse verwendeten den in Abschnitt 4.2.2.2 beschriebenen TSST. Bei diesen Studien ist zu berücksichtigen, dass hippocampal vermittelte deklarative Gedächtnisleistung beim Menschen meistens durch die Wiedergabeleistung zuvor präsentierter Wortlisten oder Bilder erfasst werden.
Kirschbaum, Wolf, May, Wippich und Hellhammer (1996) konfrontierten ihre Probanden mit dem TSST. Im Anschluss lernten sie eine Wortliste, von der einige Items nach einer kurzen ablenkenden Aufgabe (zur Verhinderung der Anwendung von Merkstrategien) reproduziert werden sollten. Es konnte eine signifikante, negative Korrelation zwischen den Cortisolspiegeln und der Anzahl korrekt erinnerter Wörter beobachtet werden. Dies bedeutet, dass die Erinnerungsleistung umso schlechter war, je höher die Cortisolkonzentrationen waren. Allerdings kann anhand dieser Studie nicht geschlussfolgert werden, ob die Konsolidierung, der Abruf oder beides beeinträchtigt waren, da der Zeitabstand zwischen Lern- und Abrufphase sehr kurz war. Wolf et al. (2001b) konnten in einem ähnlichen Versuchsdesign diese negative Korrelation bestätigen und beobachten, dass sie bei männlichen Probanden deutlich stärker ausfiel als bei weiblichen Probanden. Domes et al. (2002) untersuchten ebenfalls die Wirkung des TSST auf eine anschließende Lern- und Abrufphase (verzögerter Abruf) in der Population mittelalter Frauen. Sie fanden in der TSST-Bedingung eine positive Korrelation zwischen Cortisolausschüttung und deklarativer Gedächtnisleistung, beobachteten aber keine signifikanten Gruppenunterschiede im verzögerten Abruf. Lupien et al. (1997) verwandten eine leicht abgewandelte Form des TSST und beobachteten bei alten Menschen mittels eines Prä-Post-Versuchsdesigns, dass die Stressexposition die Erinnerungsleistung im Vergleich zu den Prätestwerten und zu einer nicht gestressten Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigte. Kulhmann et al. (2005b) präsentierten ihren Probanden eine Wortliste, die sie einen Tag später 10 Minuten nach dem TSST oder nach einer Kontrollbedingung abfragten.

Hinsichtlich neutraler Wörter gab es keine Unterschiede. Allerdings war der Abruf emotionaler Wörter bei den gestressten Probanden beeinträchtigt worden. Ähnliche Befunde beobachteten auch Domes et al. (2004a) und Smeets, Otgaar, Candel und Wolf (2008) unter Verwendung des TSST und Kontrolle der einzelnen Gedächtnisphasen.
Diese widersprüchlichen Befunde werden durch verschiedene Faktoren erklärt. So gelten für Humanstudien strengere Ethikgesetzte als für Tierstudien. Daher bewirken die eingesetzten Stressverfahren in Humanstudien nur eine moderate Erhöhung des Cortisolspiegels. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass Stressprozedere oftmals auch eine SNMA Aktivierung nach sich ziehen, was wiederum gedächtnisförderlich wirkt. So könnten die beeinträchtigenden GC-Effekte durch die förderlichen SNMA-Effekte ausgeglichen werden. Zudem wird deklarative Gedächtnisleistung bei Menschen und Tieren nicht vergleichbar gemessen. Auch die Heterogenität der Versuchsdesigns und der untersuchten Stichproben hinsichtlich relevanter Merkmale (z.B. Geschlecht, Alter) könnte einen Teil der Varianz dieser Befunde erklären. Ferner sei noch darauf hingewiesen, dass auch die Messmethoden einen relevanten Einfluss ausüben. So erscheinen mnestische Stresseffekte eher bei emotional erregendem Stimulusmaterial und ausreichendem Abstand zwischen den Gedächtnisphasen nachweisbar zu sein (z.B. Abercrombie, Speck & Monticelli, 2006).
Im Rahmen einer korrelativen Metaanalyse zum Stresseffekt auf das menschliche deklarative Gedächtnis schlussfolgern Sauro, Jorgensen und Pedlow (2003), dass akuter und chronischer Stress und die ausgeschüttete Cortisolmenge mit Gedächtnisdefiziten korrelieren.

5.4.4.3b GC-Effekte auf menschliche Konsolidierungs- und Abrufprozesse

Da bei der Konfrontation mit Stressoren Cortisoleffekte auf menschliche Gedächtnisprozesse mit Effekten anderer Hormone (z.B. Katecholamine) konfundieren, sind pharmakologische Studien zur Klärung mnestischer Cortisoleffekte unumgänglich.
Beispielsweise verabreichten Kirschbaum et al. (1996) ihren Probanden oral 10 mg Hydrocortison oder ein Placebopräparat eine Stunde vor der Gedächtnistestung, die aus dem Cued-Recall-Test einer zuvor präsentierten Wortliste bestand. Hydrocortison beeinträchtigte die Cued-Recall-Leistung, was als Beleg für beeinträchtigende Cortisoleffekte deklarativer (hippocampusabhängiger) Gedächtnisprozesse interpretiert wurde. De Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh und Hock (2000) führten ein Experiment durch, das das Ziel verfolgte den GC-Einfluss auf die einzelnen Phasen der menschlichen Gedächtnisbildung (Lernen, Konsolidierung, Abruf) zu extrahieren. Den Versuchsteilnehmern wurde entweder eine Stunde vor dem Lernen, unmittelbar nach dem Lernen oder eine Stunde vor dem verzögerten

Abruf 25 mg Cortison (oral) verabreicht. Das Lernmaterial bestand aus 60 Wörtern, die sofort und verzögert (24 Stunden später) frei reproduziert und wiedererkannt werden sollten. Cortisongabe bewirkte nur in der Bedingung eine Stunde vor dem verzögerten Abruf und nur beim freien Abruf und nicht beim Wiedererkennen eine Leistungsverschlechterung. Erhöhte Cortisolkonzentrationen zum Zeitpunkt des Lernens und der Konsolidierung beeinflussten weder den sofortigen noch den verzögerten Abruf. De Quervain et al. (2000) war es somit gelungen, einen selektiven GC-Effekt auf den Abruf von vorher gelerntem Material, wie im Tierexperiment (z.B. de Quervain et al., 1998) nachzuweisen. Der Befund eines negativen Cortisoleffekts auf den verzögerten, freien Gedächtnisabruf konnte in der Studie von Wolf et al. (2001a) an jungen und alten Männern bestätigt werden. Allerdings fand das Lernen in dieser Studie 75 Minuten vor der Treatmentgabe statt, während in den Studien von de Quervain et al. (1998; 2000) der Abruf erst einen Tag später erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass Wolf et al. (2001a) auch den Konsolidierungsprozess beeinflusst haben.

In einer weiteren Studie von de Quervain et al. (2003) lernten Probanden zwei Wortlisten, die 24 Stunden später mit Hilfe eines Wiedererkennungstests und eines Cued-Recall-Tests verbal abgerufen wurden. Eine Stunde vor dem Abruf wurde den Teilnehmern entweder 25 mg Cortison oder ein Placebopräparat oral verabreicht. Cortisol führte zu signifikant schlechteren Leistungen im Cued-Recall-Tests. Des Weiteren bewirkte es während der Bearbeitung der deklarativen Aufgaben eine Abnahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) im rechten medialen Temporallappen, v.a. im Gyrus parahippocampalis. Die Forscher beobachteten ausschließlich in der Placebobedingung eine signifikante positive Korrelation zwischen der Aktivität des rechten medialen Temporallappens und der Leistung im Cued-Recall-Tests.

Da in tierexperimentellen Studien oft Substitutionsparadigmen zum Nachweis von mnestsichen GC-Effekten eingesetzt wurden, verabreichten Lupien et al. (2002a) männlichen Probanden placebokontrolliert Metyrapon (GC-Synthesehemmer). Im Anschluss daran wurde eine Wortliste erlernt, die 20 Minuten später abgerufen wurde. Nach etwa anderthalb Stunden wurden die Studienteilnehmer eine Stunde lang mit 0.06 mg Cortisol/kg Körpergewicht substituiert. Dreißig Minuten nach Beginn der Infusion fand erneut eine Testung statt. Die Forscher beobachteten unter Metyrapon eine signifikant schlechtere Abrufleistung im Vergleich zu Placebo. Nach der Cortisolsubstitution traten keine Leistungsunterschiede zur Placebogruppe mehr auf. Dies bedeutet, dass durch Cortisol die gedächtnisverschlechternden Effekte einer niedrigen GC-Konzentration wieder ausgeglichen wurden. Somit wurde gezeigt, dass die Präsenz von GCs auch beim Menschen gedächtnisförderliche Effekte hat.

Domes, Rothfischer, Reichwald und Hautzinger (2005) konnten unter Berücksichtigung der endogenen Cortisolproduktion (high vs. low responder) nach Gabe von 25 mg Hydrocortison direkt im Anschluss an die Lernphase eine umgekehrt U-förmige Gedächtnisleistungen im verzögerten Abruf beobachten. Die mit Placebo behandelten Probanden und die Gruppe der high-responder Probanden der Experimentalgruppe zeigten geringere Leistungen in einem standardisierten Gedächtnistest, während in der Gruppe der low-responder die höchste deklarative Gedächtnisleistung hinsichtlich einer verbalen und einer figuralen Aufgabe beobachtet wurde. Die high-responder zeigten die geringste deklarative Gedächtnisleistung.
Diese Studien zeigen allesamt, dass Cortisol für intakte deklarative Gedächtnisprozesse notwendig ist und daher permissiv wirkt. Erhöhte Cortisolspiegel führen zu Abrufdefiziten.

5.4.4.3c Die Interaktion zwischen GCs und emotionalen Gedächtnisinhalten

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass mnestische GC-Effekte von der noradrenergen Aktivierung der Amygdala (v.a. BLA) abhängen. Dazu passend konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass ein entspannendes Laborsetting die abrufbeeinträchtigenden Cortisoleffekte abschwächt und eine gewisse Aktivierung der Probanden notwendig ist, um entsprechende Effekte nachweisen zu können (Kuhlmann & Wolf, 2006a, b). Eine Möglichkeit der Amygdalaerregung besteht darin, den emotionalen Gehalt des Lernmaterials zu variieren. Beispielsweise verabreichten Buchanan und Lovallo (2001) 20 mg Cortisol oder ein Placebopräparat eine Stunde vor der Präsentation von 60 Bildern aus dem „International Affective Picture System“ (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 1997), wobei jeweils 20 Bilder eine positive, negative oder neutrale Bedeutung hatten. Eine Woche später wurde der Abruf der Bilder überprüft. Es konnten keine Leistungsunterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Versuchsperson beobachtet werden. Die emotional erregenden Bilder wurden unabhängig von ihrer Valenz (positiv vs. negativ) in allen Tests besser erinnert als die neutralen Bilder. Während sich in der Wiedererkennungsleistung keine Unterschiede zwischen der Placebo- und Cortisolgruppe zeigten, erinnerte letztere beim Cued-Recall-Abruf signifikant mehr emotional erregende Bilder. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Tierstudien, die gedächtnisverbessernde GC-Effekte durch BLA-Aktivierung nachweisen konnten.
Tops et al. (2003) untersuchten ebenfalls den Einfluss von oral verabreichten Cortisol (10 mg zwei Stunden vor dem Lernen) auf die Erinnerungsleistung von Wortlisten in Abhängigkeit von der emotionalen Valenz. Beim freien Abruf der Wortlisten zeigte sich eine insgesamt schlechtere Leistung der Cortisolgruppe im Vergleich zur Placebogruppe, und es konnte eine signifikante Interaktion zwischen dem Treatment und der Valenz der Stimuli beobachtet wer-

den. Während die Abrufleistung für die emotional negativen Wörter in beiden Gruppen in etwa gleich war, sank die Abrufleistung für die emotional positiven und neutralen Wörter in der Cortisolgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ab. In dieser Studie konnte also ein negativer GC-Effekt auf den freien Abruf beobachtet werden, wobei im Vergleich zur Studie von Buchanan und Lovallo (2001) die emotionale Erregung nicht erfasst wurde und das Zeitintervall bis zur Gedächtnistestung weitaus kürzer war, weshalb nicht eindeutig geschlussfolgert werden kann, ob Konsolidierungs- oder Abrufprozesse durch Cortisol beeinflusst wurden.

Kuhlmann, Kirschbaum und Wolf (2005a) konnten eine signifikante Leistungsverschlechterung im freien Abruf von Wörtern, die fünf Stunden zuvor gelernt wurden, durch die Einnahme von 30 mg Hydrocortison eine Stunde vor dem Abruf beobachten. Dabei ergab sich eine Interaktion mit dem emotionalen Gehalt des Lernmaterials (negative vs. neutrale Begriffe). So zeigte sich, dass Hydrocortison zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Abrufleistung für die emotionalen, jedoch nicht für die neutralen Wörter führte. Das Versuchsdesign von Kuhlmann et al. (2005a) macht im Vergleich zu der Studie von Buchanan und Lovallo (2001) nicht ausreichend deutlich, ob Cortisol die Konsolidierung oder den Abruf beeinflusste. Am ehesten ist aber anzunehmen, dass es sich hierbei um einen beeinträchtigenden Cortisoleffekt auf den Abrufprozess handelt, was den tierexperimentellen Befunden entspricht.

In einem eleganten Versuchsdesign konnten Smeets et al. (2008) die differentielle Wirkung von Stress (Cold-Pressor-Test, CPT) auf die verschiedenen Gedächtnisphasen im Rahmen einer Studie untersuchen und die tierexperimentellen Befunde am Menschen bestätigen. Probanden der „Enkodierungsgruppe“ wurden kurz vor Darbietung der Gedächtnisaufgabe, die 24 Stunden später abgefragt wurde, Stress ausgesetzt. In der „Konsolidierungsgruppe“ wurde der CPT kurz nach der Gedächtnisaufgabe dargeboten und ebenfalls 24 Stunden später abgefragt. In der „Abrufgruppe“ wurde der CPT am nächsten Tag kurz vor dem Abruf angewandt. In der Kontrollgruppe wurden die Probanden nicht gestresst. Wie in den Tierexperimenten beobachtet, fanden die Forscher für den verzögerten Abruf negativer Wörter eine Leistungssteigerung in der Konsolidierungsgruppe und einen beeinträchtigten Abruf in der Abrufgruppe. Hinsichtlich neutraler Wörter konnten diese Effekte nicht beobachtet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mnestischen GC-Effekte durch die Verwendung von emotionalem Stimulusmaterial deutlicher werden. Dabei scheint die emotionale Erregung bedeutsamer zu sein als die emotionale Valenz (Wolf, 2008). Über den generellen Einfluss von Cortisol auf emotionale Prozesse wird in Abschnitt 5.4.5 berichtet.

5.4.4.4 Studie II: Effekte akuter Cortisolgaben auf das menschliche deklarative Gedächtnis – Eine metaanalytische Übersichtsarbeit

Im Vergleich zu den zahlreichen qualitativen Übersichtsarbeiten zum Einfluss von Stress und GCs auf das Gedächtnis gab es lange Zeit nur eine Metaanalyse, die Studien in denen akute und chronische Stresseffekte auf die tierische und menschliche Gedächtnisleistung untersucht wurden, quantitativ zusammengefasst hat (siehe Sauro et al., 2003). Die Autoren dieser Metaanalyse bestätigten den beeinträchtigenden Effekt von Stress auf deklarative Gedächtnisleistungen, berücksichtigten aber nicht die differentiellen Cortisoleffekte auf die verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung. Darüber hinaus wurden Studien, in denen die Cortisolkonzentration im Plasma pharmakologisch manipuliert wurde im Rahmen dieser Arbeit, ausgeschlossen. Bis zu der in Anhang II aufgeführten Metaanalyse von Het, Ramlow und Wolf, (2005) gab es keine Übersichtsarbeit, die zielgerichtet die widersprüchlichen, in pharmakologisch orientierten Studien ermittelten Ergebnisse akuter Cortisolgaben auf die menschliche deklarative Gedächtnisleistung quantitativ zusammengefasst hat. Ausgehend von der vorherrschenden Befundlage mnestischer Cortisoleffekte fragten sich Het et al. (2005), ob die konsolidierungsförderlichen und abrufbeeinträchtigenden Effekte von Cortisol sich auch metaanalytisch nachweisen lassen, wenn nur Studienergebnisse aus Humanexperimenten im Rahmen pharmakologisch orientierter Studiendesigns berücksichtigt werden.

5.4.4.4a Hypothesen

Entsprechend dem von Roozendaal (2002) anhand von Tierstudien geschlussfolgerten integrativen Modell der konsolidierungsförderlichen und abrufbeeinträchtigenden GC-Effekte wurden für die Metaanalyse von Het et al. (2005) folgende Hypothesen formuliert:

1. Die Effektstärken von Humanstudien, die das Ziel verfolgten, die Auswirkungen akuter Cortisolgaben auf deklarative Gedächtnisleistungen zu untersuchen, sind der entgegen gesetzten Befundlage entsprechend heterogen.
2. Die Heterogenität der Effektstärken kann, entsprechend dem Roozendaal-Modell, durch den Zeitpunkt der Cortisolgabe (vor dem Lernen oder vor dem Abruf) und der beeinflussten Gedächtnisphase (Konsolidierung oder Abruf) erklärt werden. Daher wurde für Studien mit Cortisol vor dem Lernen ein konsolidierungsförderlicher und für Studien mit Cortisol vor dem Abruf ein abrufbeeinträchtigender Effekt erwartet.
3. Da die endogene Cortisolausschüttung einem circadianen Rhythmus unterliegt, wurde erwartet, dass die Effekte exogener Cortisolgaben dadurch verzerrt sein könnten. Entsprechend der umgekehrten U-Funktion (siehe Abschnitt 5.4.4.2a) wurde für Stu-

dien, die vormittags (erhöhte endogene Cortisolausschüttung) vollzogen wurden, ein beeinträchtigender und für Studien, die Nachmittags durchgeführt wurden, ein förderlicher Gesamteffekt auf die deklarative Gedächtnisleistung erwartet.

5.4.4.4b Methoden

Auf der Basis einer computerbasierten Literaturrecherche wurden aus einem Pool an 775 wissenschaftlichen Artikeln bezüglich den Stichwörtern Cortisol, Hydrocortison, Gedächtnis und HHNA die Daten von 16 Studien in die Metaanalyse einbezogen. Ausgewählt wurden Artikel, die in wissenschaftlichen Fachzeitschriften von Experten begutachtet („peer-reviewed“) und in englischer Sprache veröffentlicht wurden. Ferner wurden nur Studien einbezogen, die ein experimentelles, placebokontrolliertes Versuchsdesign, menschliche Stichproben und psychometrische Maße der deklarativen Gedächtnisleistung verwendet hatten. Weitere Voraussetzungen waren die Definition der akuten Applikation von Cortisol (Hydrocortisone) oder Cortisone in intravenöser oder oraler Form als unabhängige Variable und die Durchführung der Studie tagsüber mit wachen, erwachsenen (mittleres Lebensalter) und gesunden Probanden. Daher wurden quasiexperimentelle Studien, Studien ohne Placebokontrolle, Tierstudien, klinische Studien, Studien an Kindern oder alten Menschen, Studien, die synthetische GCs appliziert hatten, die Langzeiteffekte von chronischer GC-Apllikation untersucht, Laborstressmethoden eingesetzt oder indirekte Gedächtnismaße angewandt hatten, ausgeschlossen. Die einbezogenen Studien ergaben eine Gesamtstichprobe mit 563 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24,23 Jahren (± 2,15 Standardabweichung). In zehn Studien wurden ausschließlich Männer untersucht, während die übrigen Studien beide Geschlechter untersucht hatten. Die Effektstärken der einbezogenen Primärstudien wurden entsprechend der Hedges-Formel berechnet, indem die mittlere Gedächtnisleistung der Placebokontrollgruppe von der mittleren Gedächtnisleistung der Experimentalgruppe subtrahiert und anschließend durch die gepoolte Standardabweichung dividiert wurde (Hedges & Olkin, 1985). Die Effektstärken wurden nach dem Einfluss der Stichprobengröße adjustiert, um eine stichprobenabhängige Überschätzung der Effektstärke zu vermeiden. Abschließend wurden die adjustierten Effektstärken mit Homogenitätstest für Effektstärken überprüft. Dieser Test weist im Falle eines signifikanten Resultats auf Heterogenität der Effektstärken hin, was bedeutet, dass diese nicht zusammengefasst werden dürfen, da sie unterschiedlichen Ergebnispopulationen entsprechen und in weitere Kategorien differenziert werden müssen. Die Kategorisierung der Effektstärken wurde entsprechend den Hypothesen operationalisiert. Anschließend wurde der Homogenitätstest erneut angewandt.

5.4.4.4c Ergebnisse

Der Homogenitätstest über die Effektstärken aller inkludierter Primärstudien ergab ein signifikantes Ergebnis. Dies bedeutet, dass die Effektstärken nicht einfach zusammengefasst werden können und kategorisiert werden müssen. Die Kategorisierung erfolgte entsprechend dem integrativen Modell von Roozendaal (2002). Zunächst wurden die Primärstudien in die Kategorien Cortisolapplikation vor dem Lernen oder Cortisolapplikation vor dem Abruf aufgeteilt. Vier der 16 Studien wurden der Kategorie Cortisolapplikation vor dem Abruf zugeteilt. Für diese Kategorie ergab der Homogenitätstest ein nicht signifikantes Ergebnis, was darauf hinweist, dass diese Effektstärken einer Ergebnispopulation entstammen. Die mittlere Effektstärke dieser Kategorie betrug d = -.49 (CI = -.86 ≤ d ≤ -.10). Aufgrund des Vorzeichens wurde abgeleitet, dass Cortisolapplikation vor dem Lernen die deklarative Gedächtnisleistung gegenüber der Placebokontrollgruppe beeinträchtigt. In der Studienkategorie Cortisolapplikation vor dem Lernen (n = 12) wurde zunächst eine mittlere Effektstärke von d = .08 (CI = -.09 ≤ d ≤ .26) ermittelt. Diese erwies sich als nicht signifikant von Null abweichend. Zudem konnte im Homogenitätstest erneut ein signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Daraufhin wurden die Studien dieser Primärstudienkategorie entsprechend der Hypothesen nach dem Zeitpunkt der Untersuchung (Vormittag vs. Nachmittag) kategorisiert.

Für Studien, die Cortisol vor dem Lernen applizierten und Vormittags durchgeführt wurden (n = 4) ergab sich eine mittlere Effektstärke von d = -.40 (CI = -.77 ≤ d ≤ -.03). Dies deutet auf einen beeinträchtigenden Effekt der Cortisolapplikation hin. Hingegen konnte für die Studienkategorie Cortisolapplikation vor dem Lernen und Durchführung am Nachmittag (n =8) eine mittlere Effektstärke von d = .22 (CI = .02 ≤ d ≤ .41) festgestellt werden. Das Vorzeichen und der Wert dieser Effektstärke deutet auf einen leichten, gedächtnisförderlichen Effekt der Cortisolapplikation vor dem Lernen hin. Für beide Unterkategorien der Studien mit Cortisolapplikation vor dem Lernen ergab der Homogenitätstest ein nicht signifikantes Ergebnis, was darauf hinweist, dass die Effektstärken der jeweiligen Kategorien zusammengefasst werden können. Hinsichtlich der mittleren Effektstärken der drei Kategorien wurde abschließend eine goodness-of-fit-Analyse durchgeführt. Diese Analyse ergab ein signifikantes Ergebnis, was darauf hinweist, dass sich die mittleren Effektstärken ausreichend voneinander unterschieden und die Kategorisierung angemessen ist. Der Einfluss einer etwaigen Publikationsverzerrung konnte durch graphische Methoden und eine nicht signifikante Negativkorrelation zwischen den standardisierten Effektstärken und ihrer Varianz ausgeschlossen werden.

5.4.4.4d Diskussion

Die Ergebnisse der Metaanalyse bestätigen, dass das von Roozendaal (2002) aus tierexperimentellen Befunden abgeleitete integrative Modell der differentiellen Wirkung von GCs auf das deklarative Gedächtnis auch für die Wirkung von Cortisol auf das Gedächtnis von erwachsenen, gesunden Menschen übertragen werden kann. So konnte eindeutig belegt werden, dass GCs die deklarative Abrufleistung mit einer mittleren Effektstärke von d = -.49 beeinträchtigen. Dies entspricht nach der Kategorisierung von Cohen (Cohen, 1988) einem moderaten Effekt. Somit kann angenommen werden, dass Menschen, die zum Zeitpunkt des Informationsabrufs einen – wie unter starkem emotionalen Stress beobachtbaren – erhöhten Cortisolspiegel aufweisen, sich um mindestens eine halbe Standardabweichung gegenüber Menschen mit basalen Cortisolspiegeln im Informationsabruf verschlechtern.

Unter Berücksichtigung der Tageszeit konnten auch die Studien, in denen Cortisol vor dem Lernen verabreicht wurde, zusammengefasst werden. So konnte für Studien, die Cortisol vor dem Lernen verabreicht hatten und vormittags im Zeitraum erhöhter endogener Cortisolausschüttung durchgeführt wurden, eine mittlere Effektstärke von d = -.40 festgestellt werden. Dieser moderate Effekt verdeutlicht einen beeinträchtigenden Effekt erhöhter Cortisolspiegel vor dem Lernen. Demgegenüber zeigen Studien, in denen Cortisol auch vor dem Lernen appliziert wurde und die erst nachmittags zum Zeitpunkt der verminderten endogenen Plasmacortisolkonzentration durchgeführt wurden, eine mittlere Effektstärke von d = .22, was einem leichten, gedächtnisförderlichen Cortisoleffekt entspricht.

Eine plausible Erklärung dieser gegensätzlichen Cortisoleffekte bietet die von de Kloet et al (1999) beschriebene verhältnismäßige Aktivierung von GRs und MRs im Rahmen einer umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen Cortisolkonzentration und Gedächtnisleistung (siehe Abschnitt 5.4.4.2a). Vormittags ist die endogene Cortisolausschüttung erhöht, was dazu führt, dass die MRs vollkommen besetzt sind. Folglich kommt es nun unter der Bedingung einer erhöhten Plasmacortisolkonzentration durch eine exogene Cortisolgabe zu einer Besetzung und Aktivierung der GRs und der membrangebundenen MRs. Der MR/GR-Aktivitätsquotient verringert sich somit, was gedächtnisbeeinträchtigende Effekte nach sich zieht. Nachmittags ist die HHNA aufgrund des circadiane Rhythmus vermindert aktiv, was zu einer geringen Plasmacortisolkonzentration führt. Durch eine exogene Cortisolapplikation kommt es nun zu einer Besetzung und Aktivierung aller MRs und zu einer moderaten Besetzung und Aktivierung einiger GRs. Dies ermöglicht gedächtnisförderliche Cortisoleffekte, die sich in Tierstudien in Zusammenhang mit Konsolidierungsprozessen nachweisen ließen. Allerdings kann solch ein konsolidierungsförderlicher Cortisoleffekt für Menschen aufgrund

dieser Metaanalyse nur vermutet werden, da fast alle integrierten Studien typischerweise Cortisol vor dem Lernen verabreichten, ohne die differentielle Wirkung dieses Hormons auf die verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung zu berücksichtigen.
Dennoch sind die Ergebnisse von Het et al. (2005) als bestätigend anzusehen, da sie darauf hinweisen, dass sehr hohe Cortisolspiegel sowohl Abruf- als auch Enkodierungs-/Konsolidierungsprozesse beeinträchtigen. Hingegen bewirken moderate Erhöhungen des Cortisolspiegels eine leichte Verstärkung von Lern-/Konsolidierungsprozesse. Dies entspricht den Hypothesen und ermöglicht die Übertragung des integrativen Modells mnestischer GC-Effekte (Roozendaal, 2002) auf die menschliche, deklarative Gedächtnisleistung.

5.4.5 Cortisoleffekte auf emotionale Prozesse

In Abschnitt 5.4.4.2c wurde anhand von Tierstudien aufgezeigt, dass die mnestischen GC-Effekte durch die noradrenerge Aktivierung der BLA mitbestimmt werden und dass GCs mit den Zellen der BLA interagieren (siehe auch Abbildung 5.2). Dazu passend belegen Humanstudien, dass mnestische GC-Effekte unter Berücksichtigung der emotionalen Erregung des Stimulusmaterials deutlicher werden (siehe Abschnitt 5.4.4.3c). Vor dem Hintergrund der Beteiligung der Amygdala an emotionalen Prozessen und der Interaktion zwischen GCs und Zellen der Amygdala, stellt sich die Frage, wie GCs emotionale Prozesse generell beeinflussen. Tatsächlich ist Einfluss von Cortisol auf die emotionale Befindlichkeit von Menschen seit längerem bekannt und wird immer wieder diskutiert. Im Folgenden werden klinische Studien hierzu zusammengefasst. Anschließend werden humanexperimentelle Befunde zum Einfluss von Cortisol auf die emotionale Befindlichkeit erläutert. Zum Schluss wird eine eigens durchgeführte Studie zum Einfluss von Cortisol auf die Emotionsregulation vorgestellt.

5.4.5.1 Klinische Studien an somatisch erkrankten Patienten

Bereits im 19. Jahrhundert berichtete Addison (1855) im Rahmen seiner Beobachtungsstudien zur primären Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison), dass betroffene Patienten oft auch unter depressionsähnlichen Symptomen leiden, die durch GC-Substitutionsbehandlung reduziert werden können (Burke, 1985). Auch heutzutage finden sich immer wieder Fallstudien, die auf phänomenologische Ähnlichkeiten zwischen Addison-Krankheit und einer depressiven Störung hinweisen (Fava, Sonino & Morphy, 1987; Kaushik & Sharma, 2003; Anglin, Rosebush & Mazurek, 2006). Ferner konnten Studien an Patienten mit Morbus Cushing, die im Gegensatz zu Addison-Patienten einen krankhaft erhöhten Cortisolspiegel auf-

zeigen, auch depressive Zustandsbilder beobachten, die durch eine Normalisierung der endogenen Cortisolproduktion verschwanden (Starkman, Schteingart & Schork, 1981; Sonino & Fava, 2001). Es ist daher nicht möglich, einen linearen Zusammenhang zwischen der Cortisolkonzentration im Plasma und der Stimmungsqualität anzunehmen.
Darüber hinaus zeigen nicht endokrinologisch erkrankte Patienten, die aus therapeutischen Gründen hohe Dosen von GCs erhalten, ebenfalls depressionsähnliche, manische oder sogar psychotische Veränderungen (z.B. Ling, Perry & Tsuang, 1981; Wada et al., 2001; Brown, Suppes, Khan & Carmody, 2002; Bolanos et al., 2004; Brown et al., 2004; Brown, Vera, Frol, Woolston & Johnson, 2007). Übersichtsartikel (z.B. Brown & Suppes, 1998; Brown, Khan & Nejtek, 1999; Warrington & Bostwick, 2006) berichten, dass die Intensität der psychischen Beschwerden dosisabhängig ist und es typischerweise in den ersten Tagen eher zu manischen oder psychotischen Zuständen kommt, die in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der GC Behandlung von einem depressiven Zustandsbild abgelöst werden.

5.4.5.2 Klinische Studien an psychisch gestörten Patienten

Aufgrund der beobachteten Korrelation zwischen Plasmacortisolkonzentration und negativen Gefühlszuständen an somatisch erkrankten Patienten wurden zahlreiche Studien an Patienten vollzogen, die unter Depressionen und Angststörungen litten.
Ein Befund ist, dass 50 – 60% der depressiven Patienten eine erhöhte HHNA-Aktivität aufzeigen, die mit einer vermehrten Aktivität der CRH- und Vasopressin-Neurone im PVN und dem Nucleus suprachiasmaticus, einer vermehrten Freisetzung von ACTH und Cortisol sowie einer Hypertrophie der Nebennieren und der Hypophyse einhergeht (Swaab, Bao & Lucassen, 2005). Beispielsweise zeigen depressive Patienten im Zeitraum von 24 Stunden gegenüber gesunden Kontrollprobanden ein vom circadianen Rhythmus abweichendes Cortisolsekretionsmuster mit erhöhten mittlerem Plasmacortisolspiegel (Weber et al., 2000). Im DEX-Suppressionstest zeigen bis zu 66% der Patienten mit affektiven Störungen nicht die erwartete Abnahme der endogenen Cortisolproduktion (Heuser, Yassouridis & Holsboer, 1994; Rush et al., 1996). Der beobachtete Hypercortisolismus bei depressiven Patienten lässt auf eine HHNA-Hyperaktivität schließen, die durch Störungen des negativen Rückkopplungsmechanismus bedingt sein kann (Young, 2004; Nemeroff & Vale, 2005; Swaab et al., 2005). Daher wird angenommen, dass die in der Peripherie produzierte erhöhte Cortisolmenge die Neurone im ZNS aufgrund einer verminderten GR-Sensitivität kaum beeinflusst. Andere Studien belegen, dass unter der Behandlung mit dem GR-Antagonisten Mifepristone (RU486) oder unter der Behandlung mit GC-Antagonisten wie Metyrapone (Murphy, 1997;

Wolkowitz et al., 1999; Reus & Wolkowitz, 2001) eine Verbesserung depressiver Symptome beobachtet werden kann, was die Vermutung nahelegt, eher Cortisol als Ursachenfaktor zu fokussieren. Eine dritte Kategorie von Studien fokussiert insbesondere die erhöhte Anzahl und Aktivität der CRH- und Vasopressin produzierenden Neurone im ZNS von Patienten mit einer affektiven Störung (Raadsheer, Hoogendijk, Stam, Tilders & Swaab, 1994; Plotsky, Owens & Nemeroff, 1998; Nemeroff & Vale, 2005). Hierbei wird vermutet, dass extrahypothalamisch wirkende CRH-Neurone übermäßig aktiv sind, und, wie in Tierstudien nachgewiesen, Depressionssymptome provozieren (Grammatopoulos & Chrousos, 2002).

In Bezug auf Angststörungen ist die Befundlage konsistenter. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass GCs neuronale Schaltkreise der Angstreaktion (z.B. PFC, Amygdala, Hippocampus) maßgeblich beeinflussen, was mit der Beobachtung einhergeht, dass in diesen Strukturen die Dichte an MRs und GRs hoch ist (Korte, 2001). So konnte nachgewiesen werden, dass basale GC-Spiegel permissiv das Freezing-Verhalten bestimmen (z.B. Takahashi, 1994). Eine selektive MR-Blockade mit RU28318 bewirkt hingegen eine Angstreduktion, die sich bei Ratten durch risikoreiches Verhalten (vermehrte Exploration der offenen Arme im „elevated Plus-Maze“) zeigt. Eine selektive GR-Blockade verhindert die Verstärkung der Angstreaktion (Korte, de Boer, de Kloet & Bohus, 1995). Diese Studien an Nagetieren zeigen, dass hohe Cortisolspiegel mit der Angstreaktion positiv korrelieren.

Passend dazu zeigen nicht menschliche Primaten mit ängstlichem Temperament unter Ruhebedingungen realtiv hohe Cortisolspiegel (Kalin, Shelton & Davidson, 2000). Schüchterne, gehemmte Kinder oder Erwachsene mit Tendenz zur Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft („Trait-Anxiety“) zeigen ebenfalls erhöhte Cortisolspiegel unter Ruhebedingungen, die mit der Stärke der Schreckreaktion korrelieren (Brown et al., 1996; Schmidt et al., 1997; Polk, Cohen, Doyle, Skoner & Kirschbaum, 2005). Hingegen zeigen Patienten, mit einer sozialen Phobie bei einer öffentlichen Rede entweder eine stärkere Zunahme oder eine stärkere Abnahme in der Cortisolausschüttung als gesunde Kontrollprobanden (Furlan, DeMartinis, Schweizer, Rickels & Lucki, 2001). In dem Zusammenhang konnte sogar eine positive Korrelation zwischen der HHNA-Hyperreaktivität und dem Grad an sozialem Vermeidungsverhalten beobachtet werden (van Peer et al., 2007; Roelofs et al., 2009; van Peer, Spinhoven, van Dijk & Roelofs, submitted). Hinsichtlich der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD), als eine weitere Art von Angststörung konnte eine verminderte, basale Cortisolsekretion beobachtet werden (Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1993; Glover & Poland, 2002; Rohleder, Joksimovic, Wolf & Kirschbaum, 2004; Gill, Vythilingam & Page, 2008). Unter Stress zeigen diese Patienten eine Hyperresponsivität der HHNA (Mason, Giller, Kosten &

Harkness, 1988; Pitman & Orr, 1990; Heim et al., 2000; Bremner et al., 2003; Elzinga, Schmahl, Vermetten, van Dyck & Bremner, 2003). Yehuda und Bierer (2008) vermuten, dass der basale Hypocortisolismus bei PTSD eine biologische Disposition für PTSD darstellt und über pränatale Cortisoleinflüsse vererbt wird. In einer 90-tägigen longitudinal Studie im therapeutischen Setting konnten Mason et al. (2002) sehr starke inter- und intraindividuelle Schwankungen des Cortisolspiegels feststellen. Daher schlussfolgern die Autoren, dass PTSD per se nicht mit einem statischen Hyper- oder Hypocortisolismus einhergeht, sondern mit einer dynamischen Labilität der HHNA, die sich durch Extremwerte in beide Richtungen äußern kann. Bremner Elzinga, Schmahl und Vermetten (2008) vermuten, dass der Hypocortisolismus bei PTSD am ehesten durch ein verstärktes negatives Feedback erklärt werden kann. Eine Metaanalyse bezüglich der Heterogenität der Cortisol-Befundlage bei PTSD hebt die Bedeutung der verwandten Kontrollgruppe mit der PTSD-Patienten verglichen werden hervor (Meewisse, Reitsma, de Vries, Gersons & Olff, 2007). Darüber hinaus waren geringe Cortisolspiegel überzufällig häufig in Studien feststellbar, die Frauen mit körperlicher oder sexueller Gewalterfahrung nachmittags untersucht hatten.

Diese Befunde von psychisch gestörten Menschen verdeutlichen, dass Cortisol eine bedeutsame Rolle in der Regulation von negativen Gefühlszuständen aufweist und dass affektive Störungen und Angststörungen mit einer Dysfunktionalität in der HHNA einhergehen. Daher zielen neue Behandlungsvorschläge immer mehr auf eine direkte Veränderungen der HHNA-Aktivität hinaus (z.B. Aerni et al., 2004; de Quervain, 2008). Während lange Zeit nicht klar war, ob diese HHNA-Veränderungen eine Folge der psychischen Störungen sind oder zur Entstehung der Störung beitragen, werden tendenziell immer mehr Forschungsarbeiten publiziert, die darauf hinweisen, dass mütterlicher, pränataler Stress und frühkindliche traumatische Erfahrungen programmierend auf die HHNA-Aktivität einwirken und eine veränderte HHNA-Aktivität hervorrufen (z.B. Seckl, 2008; Yehuda & Bierer, 2008). Diese Befunde zugrunde legend, stellt sich die Frage, ob und wie Cortisol generell die emotionale Befindlichkeit von Menschen beeinflusst. Bei den soeben dargestellten Befunden handelt es sich um Patientenstudien, die die Schlussfolgerung einer allgemeingültigen Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Cortisol und Stimmung verwehren. Andere krankheitsbedingte Veränderungen als eigentliche Ursachen einer Stimmungsveränderung müssen hierbei stets in Betracht gezogen werden. Tatsächlich ist der Einfluss von Cortisol auf emotionale Prozesse bei gesunden Menschen bisher wenig systematisch untersucht worden.

5.4.5.3 Experimentelle Studien an gesunden Probanden

Im Rahmen von Studien zum Cortisoleinfluss auf die Gedächtnisleistung (siehe Abschnitt 5.4.4.3b) wurde eine mögliche cortisolabhängige Beeinflussung der Befindlichkeit durch Fragebögen überprüft (z. B. de Quervain et al., 2000; Abercrombie, Kalin, Thurow, Rosenkranz & Davidson, 2003; Buss, Wolf, Witt & Hellhammer, 2004; Tops et al., 2004; Kuhlmann & Wolf, 2006b). Die Forscher konnten in diesen Experimenten keinen Einfluss von Cortisol auf die Stimmung feststellen. Bislang gibt es tatsächlich nur wenige placebokontrollierte Studien, die sich mit dem Einfluss von Cortisol auf die emotionale Befindlichkeit beschäftigt haben.
So fanden Born et al. (1988) und Pietrowsky et al. (1992), dass Cortisol eine Zunahme der Aktiviertheit und eine Verbesserung der Konzentriertheit bewirkt. Plihal et al. (1996) untersuchten die Effekte von DEX und Cortisol auf die Stimmung. Den Probanden wurde täglich entweder 4 mg DEX oder ein Placebopräparat über einen Zeitraum von sieben Tagen verabreicht. Am fünften und am siebten Tag wurden sie zusätzlich entweder mit Cortisol oder einer Placebolösung behandelt. Die DEX-Gabe hatte zunächst einen energetisierenden Effekt auf die Stimmung (Zunahme der Aktiviertheit, Konzentration und emotionalen Erregbarkeit). Nach längerer DEX-Einnahme wurde eine Verschiebung der Befindlichkeit in Richtung eines dysphorischen Gefühlszustandes beobachtet. Die Cortisolgabe unter Einfluss von DEX verursachte eine Stimmungsveränderung in eine euphorische Richtung. Cortisol alleine (Placebobedingung) führte zu einer erhöhten Aktiviertheit, Konzentration und emotionalen Erregung und zu einer gehobenen Stimmung. Diese differentiellen GC-Effekte auf die Befindlichkeit erklären die Autoren anhand der beiden Corticosteroidrezeptoren. Da DEX ausschließlich an GRs bindet, könnte der energetisierende Effekt der akuten DEX-Gabe und die Entstehung von dysphorischen Gefühlen nach längerer DEX-Einnahme auf eine erhöhte Aktivierung der GRs und eine Verminderung der endogenen GC-Produktion zurückgeführt werden. Da nach längerer Dosierung mit DEX die GRs bereits vollständig besetzt sind, wäre der euphorisierende Effekt der zusätzlichen Cortisolgabe durch eine Aktivierung der MRs zu erklären. Die Cortisoleffekte unter Placebo sind also auf eine gemeinsame Aktivierung beider Rezeptoren zurückzuführen. Wolkowitz et al. (1993) berichten über ein positive Korrelation zwischen der Zunahme an Theta-Wellen im EEG und dem Grad der Traurigkeit und Mattigkeit nach Gabe von 80 mg Prednison an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Auch Schmidt et al. (1999) konnten nachweisen, dass eine viertägige Behandlung mit 160 mg Prednison die Stimmung zum negativen Pol verändert und die frontal gemessene EEG-Aktivität verändert im Vergleich zu einer Placebogruppe. Die Autoren erklären ihre Befunde über eine Beeinträchtigung der Regulation negativer Gefühlszustände aufgrund vermehrter GR-Aktivität.

Diese Studien sind einander sehr ähnlich, da nur leichte affektive GC-Effekte beobachtet und die Probanden unter ruhigen Bedingungen untersucht wurden. Eine andere Kategorie von Studien geht davon aus, dass affektive Cortisoleffekte erst unter den natürlichen Bedingungen, die eine Cortisolsekretion auslösen, nämlich Stress, sichtbar werden. Beispielsweise konnten diverse Forschergruppen infolge des TSST oder ähnlicher Stressprotokolle einen deutlichen Stimmungsabfall, Unruhe und eine Zunahme der Wachheit beobachten (z.B. van Eck et al., 1996b; Domes et al., 2004b; Kudielka, Schommer, Hellhammer & Kirschbaum, 2004c; Kuhlmann et al., 2005b; Schoofs, Preuss & Wolf, 2008b), was einen Zusammenhang zwischen Cortisolausschüttung und Stimmungsabfall vermuten lässt. Buchanan, al'Absi und Lovallo (1999) beobachteten, dass eine öffentliche Rede zu einer Zunahme des negativen Affektes führt, der mit der Zunahme im Speichelcortisol korreliert, während die Präsentation eines lustigen Films mit der Abnahme der Speichelcortisolkonzentration zusammenhing. Van Eck et al. (1996a) beobachten gestresste männliche Büroarbeiter an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen hinsichtlich ihrer Speichelcortisolwerte, Stimmung und dem Stresserleben und fanden eine hohe positive Korrelationen zwischen starkem Alltagsstress, negativem Affekt und eine Zunahme im Speichelcortisol. Diese korrelativen Studien zeigen, dass Stress die Stimmung negativiert. Allerdings verdeutlichen sie nicht, wie GCs die Stimmung beeinflussen. Einerseits könnte Stress über eine Ausschüttung von GCs die Stimmung negativiert. Andererseits könnte es über eine Negativierung der Stimmung eine Cortisolausschüttung auslösen (Gefühle als Vermittler einer GC-Ausschüttung). Auch die Ausschüttung anderer stressassoziierter Substanzen (z.B. Noradrenalin) könnte vermittelnd wirken.

Eine weitere Hypothese fokussiert den regulierenden Effekt von GCs auf Gefühlsprozesse. GCs könnten regulierend auf Gefühlsprozesse, im Sinne der Wiederherstellung der Homöostase wirken und daher der emotionalen Bewältigung dienlich sein. Diese Hypothese zugrunde legend untersuchte Reuter (2002) in einer placebokontrollierten Studie den Einfluss akuter Cortisolgaben (20 und 40 mg) auf die emotionale Befindlichkeit, sowohl unter Ruhe- als auch unter Stressbedingungen (neutraler vs. gewalttätiger Film). Die Stressbedingung führte bei den Placebo-Probanden zwar zu keiner Erhöhung des endogenen Cortisolspiegels, aber zu einer negativeren Befindlichkeit, mehr Erregung und Aktivität im Vergleich zur Ruhebedingung. Die Gabe von Cortisol vor der Stressbedingung bewirkte eine Reduktion von Ärger und eine Erhöhung der Genussfähigkeit zur im Vergleich Placebobehandlung. Ferner zeigten alle mit Cortisol behandelten Probanden unabhängig von der Bedingung eine gesteigerte Wachheit und Zunahme des Antriebs. Diese Befunde deuten auf einen adaptiven Effekt von Cortisol hin. So könnte Cortisol regulierend wirken, indem es in

Situationen, die aufgrund mangelnder Stimulation (Ruhebedingung) keine Aktivierung hervorrufen, eine weitere Abnahme der Aktivität verhindern, während es in Stresssituationen einer überschießenden emotionalen Aktivierung entgegenwirkt. Soravia et al. (2006) konnten ähnliche Befunde erzielen. Sie verabreichten sozial phobischen Patienten 25 mg Hydrocortison oder ein Placebo eine Stunde vor dem TSST und beobachteten bei den Cortisol-Probanden nach dem TSST weniger Ängstlichkeit und bei den Placebo-Probanden eine negative Korrelation zwischen Cortisolausstoß und Grad der Ängstlichkeit. Diese Befunde konnten die Autoren in einer zweiten Studie mit Spinnenphobikern replizieren. Soravia et al. (2006) erklären ihre Befunde einer protektive Cortisolwirkung auf das Gefühlsleben durch eine Hemmung des Abrufs phobieassoziierter Gedächtnisinhalte. Vergleichbar konnte die Arbeitsgruppe um Schelling in mehreren Studien ähnliche Befunde nachweisen und zeigen, dass Cortisolgaben bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit Nahtoderfahrungen das Risiko einer PTSD-Entwicklung im Vergleich zu einer Placebobehandlung reduziert (Schelling et al., 1999; Schelling et al., 2001; Schelling et al., 2004; Schelling et al., 2006). Die Wissenschaftler schlussfolgern aus ihren Beobachtungen, das exogene GC-Gaben die Entwicklung emotionaler Störungen „puffern“ können, indem die Konsolidierung emotional belastender Erfahrungen auf der Intensivstation „optimiert“ wird.

Diese Befunde sprechen für die von McEwen (1998a, b) betonten, protektiven GC-Effekte. Demnach wirken GCs unterstützend auf die Adaptation des Organismus an eine Belastungssituation, indem sie die Bewältigung der Belastung erleichtern (Allostase). Auf affektiver Ebene bedeutet dies, dass GCs eine emotionale Anpassung an eine Belastungssituation ermöglichen, so dass das Individuum handeln und die Homöostase aktiv wiederherstellen kann. Es könnte sich hierbei um einen permissiven und suppressiven GC-Effekt handeln. Die Hypothese, dass Cortisol adaptiv und protektiv auf die Regulation von Gefühlszuständen wirksam ist, erscheint plausibel, allerdings empirisch ungenügend validiert.

5.4.5.4 Studie III: Stressinduzierte Stimmungsveränderungen bei gesunden jungen Frauen unter Einfluss einer Vorbehandlung mit Cortisol

Der protektive Effekt von Cortisol auf emotionale Prozesse wurde im vorangegangen Abschnitt erläutert und bislang nur in zwei Studien unter Stressbedingungen experimentell untersucht. Es fehlen Studien, die experimentell den Effekt von Cortisolmangel auf die emotionale Befindlichkeit unter Stressbedingungen untersuchen. Unter Annahme protektiver GC-Effekte auf das emotionale Erleben wird vermutet, dass ein GC-Mangel unter Stressbedingungen bei Individuen eine emotionale Verharrung (z.B. stärkere oder anhaltende Ängste

oder Traurigkeit) auslöst und die aktive Bewältigung erschwert. Vor diesem Hintergrund verabreichten Het und Wolf (2007) gesunden, jungen Frauen, die unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva standen und daher eine verminderte HHNA-Reaktivität aufzeigen (Kirschbaum et al., 1999), vor dem TSST 30 mg Cortisol oder Placebo. Die Autoren erfassten zu mehreren Messzeitpunkten die emotionale Befindlichkeit der Probandinnen und verglichen die Gruppen untereinander. Diese Studie ist im Anhang III der vorliegenden Arbeit abgedruckt.

5.4.7.4a Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden diesem Experiment zugrunde gelegt:

1. Der TSST bewirkt sowohl in der Experimentalgruppe als auch in der Placebokontrollgruppe eine Negativierung der aktuellen emotionalen Befindlichkeit.
2. Probandinnen, die vor dem TSST mit Cortisol behandelt wurden, zeigen aufgrund des erhöhten Cortisolspiegels eine geringere Negativierung der Stimmung nach dem TSST als die Probandinnen der Placebokontrollgruppe.

5.4.5.4b Methoden

Zur Untersuchung dieser Hypothesen wurden 44 körperlich und psychisch gesunde, nichtrauchende, normalgewichtige Frauen zwischen 20 und 40 Jahren rekrutiert. Alle Probandinnen benutzten seit mindestens einem Monat ein orales Kontrazeptivum (monophasisches Präparat), so dass von einer verminderten HHNA-Reagibilität entsprechend den Befunden von Kirschbaum et al. (1999) ausgegangen wurde. Um eine ausreichende Wirkung des Kontrazeptivums auf die HHNA-Reagibilität annehmen zu können, wurden alle Probandinnen zwischen dem 15. und dem 21. Tag der Kontrazeptivaeinnahme getestet. Mittels Randomisierung wurden die Versuchsteilnehmer auf die Experimental und die Kontrollgruppe aufgeteilt. Als unabhängige Variable wurde die orale Einnahme von 30 mg Hydrocortison definiert. Probandinnen der Kontrollgruppe wurde dementsprechend ein Placebopräparat verabreicht. Beide Präparate wurden 15 Minuten nach Ankunft im Labor appliziert. Nach 45 Minuten wurden die Probandinnen mit dem TSST konfrontiert. Als abhängige Variablen wurden die Cortisol- und Alpha-Amylase-Konzentration im Speichel zu acht Messzeitpunkten sowie die emotionale Befindlichkeit zu fünf Messzeitpunkten definiert. Die Messzeitpunkte der abhängigen Variablen wurden auf die Zeitspanne vor und nach dem TSST aufgeteilt. Die emotionale Befindlichkeit wurde durch zwei verschiedene psychometrisch evaluierte Fragebögen erfasst. Der „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (MDBF; Steyer, Schwenkmezger, Notz & Eid, 1997) misst als globales Maß die aktuelle Stimmungslage mithilfe der bidimensional

definierten Skalen gute vs. schlechte Stimmung, Wachheit vs. Müdigkeit und Ruhe vs. Unruhe. Die „Aktuelle Stimmungsskala“ (ASTS; Dalbert, 1992) misst differenziert die gegenwärtige Stimmungslage mit Hilfe der Skalen Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Müdigkeit, Wut und positive Stimmung. Eine Untersuchung dauerte insgesamt 120 Minuten.

5.4.5.4c Ergebnisse

Het & Wolf (2007) beobachteten bis auf die Baselinemessung wie erwartet signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der Speichelcortisolkonzentration zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe. Über alle Messzeitpunkte hinweg wurden höhere Cortisolwerte in der Experimentalgruppe als in der Placebokontrollgruppe festgestellt. Darüber hinaus konnte in der Placebokontrollgruppe nur ein leichter Anstieg in der Speichelcortisolkonzentration 15 Minuten nach dem TSST gemessen werden.
Bezüglich der Alpha-Amylase-Konzentration zeigten beide Gruppen infolge des TSST einen signifikanten Alpha-Amylase-Anstieg. Allerdings fanden sich in der Experimentalgruppe geringere Werte als die Kontrollgruppe, was sich über die Zeit als nicht signifikant erwies.
Hinsichtlich der emotionalen Befindlichkeit konnte zwischen beiden Gruppen vor dem TSST keinen Unterschied beobachtet werden. Nach dem TSST konnte in beiden Stimmungsfragebögen in vorhergesagter Richtung in der Experimentalgruppe eine geringere Negativierung der Stimmung und ein höheres Maß an guter Laune beobachtet werden als in der Placebogruppe. Diese Gruppenunterschiede erwiesen sich zum Zeitpunkt unmittelbar nach dem TSST als signifikant. Allerdings konnte mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung nur ein signifikanter Effekt der Messzeitpunkte festgestellt werden. Die erwarteten Interaktionseffekte zeigten lediglich eine tendenzielle Signifikanz.

5.4.5.4d Diskussion

Erstmals konnte in einem experimentellen Versuchsdesign an gesunden, erwachsenen Frauen nachgewiesen werden, das Cortisol protektiv und adaptierend auf die emotionale Befindlichkeit unter Stressbedingungen wirkt. Beide Versuchsgruppen waren infolge der Konfrontation mit dem TSST emotional belastet und negativ verstimmt. Wie vorhergesagt, waren die mit Cortisol behandelten Frauen emotional weniger belastet und zeigten mehr positive Stimmung als die mit Placebo behandelte Kontrollgruppe. Zum Verständnis dieses Befundes ist die Einnahme der oralen Kontrazeptiva seitens der Probandinnen hervorzuheben. Wie in vorherigen Studien nachgewiesen, bewirken orale Kontrazeptiva eine Abnahme der HHNA-Reagibilität, indem sie eine Induktion des cortisolbindenden Proteins (CBG; siehe

Abschnitt 3.1.2) verursachen und somit die freie Cortisolkonzentration im Plasma reduzieren (Kirschbaum et al., 1999). Daher war die Verfügbarkeit von freiem Cortisol bei den Frauen der Kontrollgruppe geringer, was auf emotionaler Ebene eine stärkere emotionale Belastung nach dem TSST bewirkte im Vergleich zu den Frauen der Experimentalgruppe. Dazu passend konnte bei den mit Cortisol behandelten Frauen nach dem TSST eine geringere sympathische Aktivierung als weiteres Korrelat von Emotionen festgestellt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Befunde stimmen mit den Beobachtungen und Vorhersagen von Reuter (2002) und Soravia et al. (2006) überein, die unabhängig voneinander protektive Cortisoleffekte auf die emotionale Befindlichkeit feststellen konnten. Soravia et al. (2006) konnten, wie in der vorliegenden Studie nachgewiesen, auch eine Abschwächung der sympathischen Erregung beobachten. Het & Wolf (2007) konnten zudem nachweisen, dass Cortisol vor dem TSST unter Ruhebedingungen keinen Effekt auf die emotionale Befindlichkeit ausübt, da beide Versuchsgruppen bis zum TSST parallele Stimmungsverläufe aufzeigten.

Als mögliche Wirkmechanismen fokussieren Het & Wolf (2007) diverse Prozesse. So könnten die vorliegenden Befunde durch eine verstärkte Aktivierung der GRs im PFC, der regulierend auf die Aktivität der Amygdala und der HHNA wirkt und auch an der Regulation von emotionalen Prozessen beteiligt ist, erklärt werden (Ochsner & Gross, 2005; Kern et al., 2008; Wager, Davidson, Hughes, Lindquist & Ochsner, 2008). Dazu passend konnten Wang et al. (2005) nachweisen, dass der rechte ventrale PFC, die Insula und das Putamen unter Stressbedingungen verstärkt durchblutet werden und der Blutfluss mit dem subjektiven Stresserleben, der Speichelcortisolkonzentration und der Herzrate positiv korreliert. Ein weitere Hypothese betrifft die extrahypothalamische Wirkung von CRH. Eine erhöhte extrahypothalamische Aktivität dieses Hormons korreliert mit der Entstehung von Depressionen und Angststörungen (siehe Abschnitt 5.4.5.2). Da hohe Cortisoldosen sowohl die hypothalamische als auch die extrahypothalamische Freisetzung von CRH hemmen, ist anzunehmen, dass die Cortisolapplikation in der Experimentalgruppe über eine verminderte CRH-Freisetzung stimmungsstabiliserend wirkte. Eine dritte Hypothese bezieht sich auf den beeinträchtigenden Effekt von Cortisol auf den Abruf von Informationen aus dem episodischen deklarativen Gedächtnis (Het et al., 2005). So ist anzunehmen, dass die mit Cortisol behandelten Frauen ihre Erlebnisse im TSST schlechter erinnern, weshalb sie einen geringeren Stimmungsabfall erleben, als die mit Placebo behandelten Probanden.

Die von Het und Wolf (2007) festgestellten Befunde protektiver Cortisoleffekte auf das menschliche emotionale Erleben sind ein Hinweis darauf, dass geringe Cortisolspiegel die

emotionale Bewältigung von stresshaften Erlebnissen erschweren und die Entstehung von psychischen Störungen (z.B. Depression) unter Umständen begünstigen können.

5.5 Zusammenfassung

Cortisol weist zahlreiche physiologische und psychologische Effekte auf. Es werden permissive, suppressive und stimulierende Effekte unterschieden, wobei protektive Cortisoleffekte, die überschießenden Stressreaktionen entgegenwirken, darin impliziert sind. Es konnte gezeigt werden, dass Cortisol auf ein Organsystem oder eine psychische Funktion differentiell wirkt und eine Pauschalisierung der Wirkung dieses Hormons nicht möglich ist.

Die mnestischen und affektiven Cortisoleffekte wurden besonders ausführlich erläutert. Hinsichtlich deklarativer Gedächtnisleistungen (Hippocampus) zeigten sich drei Befunde: 1. GCs sind für eine intakte Gedächtnisleistung notwendig (permissiver Effekt), 2. Eine akute Erhöhungen der Cortisolkonzentration im Plasma während der Lern- und Konsolidierungsphase wirkt förderlich (stimulatorischer Effekt), 3. Eine akute Erhöhungen der Cortisolkonzentration im Plasma bewirkt kurz vor dem Gedächtnisabruf Defizite (suppressiver Effekt). Diese Effekte sind von der noradrenergen Aktivierung der BLA abhängig und werden über eine verhältnismäßige Aktivierung der MRs und GRs im Rahmen einer umgekehrten U-förmigen Beziehung zwischen Plasmacortisolkonzentration und Gedächtnisleistung erklärt. Diese Befunde beruhen überwiegend auf tierexperimentellen Studien und werden durch das integrative Modell mnestischer GC-Effekte von Roozendaal (2002) zusammengefasst. Im Rahmen einer Metaanalyse konnte das Modell auch für die menschliche deklarative Gedächtnisleistung bestätigt werden. Dabei erwiesen sich die Gedächtnisphasen (Enkodierung/Konsolidierung vs. Abruf) und der circadiane Rhythmus der HHNA als wichtige Moderatorvariablen.

Der Einfluss von Cortisol auf affektive Prozesse ist anhand von klinischen Studien gut belegt. Allerdings gibt es nur wenige experimentelle Untersuchungen zum Einfluss von GCs auf das affektive Erleben von gesunden Menschen. Die meisten Studien konnten unter Ruhebedingungen kaum affektive GC-Effekte nachweisen. Allerdings verändert sich die Befundlage, wenn Probanden während der Untersuchung gestresst werden. In einer Studie konnte experimentell an Frauen mit einer verminderten HHNA-Reaktivität nachgewiesen werden, dass Cortisol regulierend auf das aktuelle emotionale Erleben wirkt.

6 Allgemeine Diskussion

In den folgenden Abschnitten werden die vorgestellten empirischen Untersuchungen kurz zusammengefasst. Anschließend wird die Bedeutung dieser Befunde diskutiert und in das Konzept der Allostase und der allostatischen Belastung (McEwen, 1998a, b) integriert. Dies wird durch eine kritische, methodische Auseinandersetzung ergänzt. In dem Kontext werden Fragestellungen und Ideen für zukünftige Studien entwickelt und diskutiert.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit fokussiert Methoden der empirischen Stressforschung zur Induktion von akutem Laborstress und die mnestischen und affektiven Effekte des Hormons Cortisol.
In der ersten Studie wurde vor dem Hintergrund der Effektivität und Popularität des TSST das Problem einer fehlenden Kontrollbedingung für dieses Stressprozedere dargestellt. Unter Berücksichtigung der Befunde von Dickerson und Kemeney (2004) wurde der Placebo-TSST als Kontrollbedingung entwickelt und vorgestellt. Zur Evaluation dessen wurden zwei unabhängige Studien mit unterschiedlichem Design vollzogen. In beiden Studien wurden neuroendokrine und psychometrische Parameter erfasst. Het et al. (2009) zeigen, dass der Placebo-TSST, wie erwartet, die HHNA und die SNMA kaum aktiviert. Ferner unterschieden sich die TSST- und die Placebo-TSST-Gruppe im Mittel signifikant hinsichtlich der antizipatorischen, situationsbezogenen Bewertung. Die Placebogruppe bewertete die anstehende Situation weniger gefährlich und herausfordernd und schätze ihre Fähigkeiten zur Bewältigung der Situation und das Kontrollerleben höher ein. Eine der zwei Studien war eine Cross-Over-Studie, die der Identifikation von Carry-Over-Effekten und der Überprüfung der Probandencompliance im Placebo-TSST mittels einer Gegensprechanlage diente. In dieser Studie konnte eine leichte Aktivierung der HHNA im Rahmen der Placebo-TSST-Bedingung beobachtet werden, wobei diese geringer war als in der TSST-Bedingung. Hinsichtlich der SNMA-Aktivität zeigte sich in beiden Versuchsbedingungen eine vergleichbare Aktivierung. Ferner unterschieden sich die beiden Bedingungen in erwarteter Richtung hinsichtlich der antizipatorischen Situationsbewertung, bis auf die Skala Kontrollerleben, die in beiden Bedingungen vergleichbare Mittelwerte aufzeigte. Hinweise auf mögliche Carry-Over-Effekte konnten ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Überprüfung der Probandencompliance mittels einer Gegensprechanlage Stress auslösend wirkt und beide Stresssysteme, insbesondere die SNMA, aktiviert.

In der zweiten empirischen Studie wurde die akute Cortisolwirkung auf das menschliche deklarative Gedächtnis untersucht. Im Rahmen einer Metaanalyse auf der Basis von 16 experimentellen Studien, die alle den Einfluss akuter Cortisolgaben auf die deklarative Gedächtnisleistung bei insgesamt n = 563 gesunden Probanden untersucht hatten, wurde festgestellt, dass der Zeitpunkt der Cortisolapplikation maßgeblich die Varianz der Ergebnisse aufklärt. Wie durch Roozendaal (2002) vorhergesagt, konnte für Studien, die Cortisol kurz vor dem Abruf verabreicht hatten eine beeinträchtigte Abrufleistung nachgewiesen werden (*d* = -.49). Für Studien, die Cortisol vor dem Lernen appliziert hatten, konnte kaum ein Effekt beobachtet werden (*d* = .08), wobei die Effektstärken weiterhin eine erhebliche Varianz aufzeigten. Durch Berücksichtigung der Tageszeit dieser Studien konnte die Varianz bedeutsam reduziert werden. Studien, die Cortisol vor dem Lernen applizierten und zum Zeitpunkt der maximalen circadiane Cortisolausschüttung (vormittags) vollzogen wurden, zeigen eine Gedächtnisbeeinträchtigung (*d* = -.40), während Studien, die zum Zeitpunkt geringer circadianer Cortisolausschüttung (nachmittags) vollzogen wurden einen leicht förderlichen Effekt der Cortisolgabe vor dem Lernen (*d* = .22) aufzeigen. Diese Arbeit belegt, dass hohe Cortisolspiegel auch beim Menschen den Gedächtnisabruf beeinträchtigen und in Abhängigkeit von der Konzentration im Plasma, die durch den circadiane Rhythmus mitbestimmt wird. förderliche oder beeinträchtigende Effekte auf die Enkodierung/Konsolidierung ausüben.

In der letzten Studie wurde der Einfluss von Cortisol auf die aktuelle emotionale Befindlichkeit experimentell untersucht. Es wurde die Frage nach der Identifikation protektiver Cortisoleffekte auf emotionaler Ebene bei gesunden Probanden unter Verwendung eines effektiven Stressprotokolls aufgeworfen. Es sollte festgestellt werden, ob eine HHNA-Hyporeaktivität die emotionale Reaktion auf eine Belastungssituation verstärkt. Daher wurden junge, gesunde Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen und eine verminderte HHNA-Reaktivität aufweisen, vor dem TSST entweder mit 30 mg Cortisol oder einem Placebo behandelt und im Verlauf des Experiments zu mehreren Messzeitpunkten in ihrer aktuellen emotionalen Befindlichkeit beobachtet. Beide Gruppen zeigten nach dem TSST einen signifikanten Stimmungsabfall. Allerdings waren die mit Cortisol behandelten Frauen nach dem TSST signifikant weniger belastet und zeigten eine stärke positive Gestimmtheit im Vergleich zu der Placebokontrollgruppe. Zudem zeigten die Frauen der Experimentalgruppe eine geringere Alpha-Amylase-Konzentration, was darauf hinweist, dass die Vorbehandlung mit Cortisol auch die Erregung der SNMA leicht verminderte. Het und Wolf (2007) konnten somit belegen, dass die stressassoziierte Cortisolausschüttung stimmungsstabilisierende Effekte aufweist.

6.2 Implikation und Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die im vorangegangen Abschnitt dargestellten empirischen Befunde erklärt, hinsichtlich ihrer Bedeutung diskutiert und kritisch reflektiert. Ergänzend dazu werden weitere Fragestellungen und Ideen für zukünftige Experimente aufgeworfen.

6.2.1 Die Bedeutung der Ergebnisse der Placebo-TSST-Studie

Het et al. (2009) belegen, dass der Placebo-TSST zentrale Annahmen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004) unterstützt, für die neuroendokrinen Stressforschung als Kontrollbedingung für den TSST nützlich und sinnvoll ist und auch im Rahmen eines Cross-Over-Versuchsdesign eingesetzt werden kann.

In der ersten Untersuchung dieser Studie, blieb eine Aktivierung der HNNA und SNMA im Rahmen der Placebobehandlung aus. Entsprechend der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004) blieb die Ruheaktivität der Stresssysteme im Placebo-TSST erhalten, weil die Probanden alleine im Raum waren und nicht mit einer sozialen Bewertung konfrontiert wurden. Ferner konnten die Kontrollprobanden die Situation durch die Auswahl des Themas, die formale Gestaltung der Rede sowie die einfache serielle Additionsaufgabe maximal kontrollieren. Daher konnten sie ihr soziales Selbst und das damit zusammenhängende Selbstwertgefühl aufrechterhalten. Dieser Befund geht auch mit Masons (1968a, b) Annahmen über die Bedeutung psychologischer Variablen bei der Aktivierung der Stresssysteme einher. Demnach erleben Menschen Stress in Situationen, die neu sind, unkontrollierbar verlaufen, aversive Zustände ankündigen und die eigene Person betreffen. Diese situativen Faktoren werden im Placebo-TSST umgangen, wodurch die Homöostase stabil bleibt, eine allostatische Reaktion nicht erforderlich ist und die Situation subjektiv als nicht stressig erlebt wird (siehe Fragebogenergebnisse).

Die kontinuierliche Abnahme der Speichelcortisolkonzentration in der Kontrollbedingung widerspricht dem bekannten Verlauf unter Ruhebedingungen (z.B. Kirschbaum et al., 1993; Rohleder et al., 2006b) und wird aufgrund der Untersuchungszeit (vormittags) durch die circadiane Rhythmik erklärt. Hingegen entsprechen die Cortisolmessungen in der TSST-Gruppe den bekannten stressinduzierten Cortisolverläufen (z.B. Kirschbaum et al., 1993).

Die in der ersten Studie im Placebo-TSST beobachtete leichte Konzentrationserhöhung der Alpha-Amylase widerspricht Befunden, die auf eine relativ konstante Konzentration dessen unter Ruhebedingungen (z.B. Nater et al., 2006a) hinweisen und deutet auf eine Aktivierung der SNMA hin, die durch die physiologische Aktivität im Rahmen des Placebo-TSST erklärt

wird. Dieser Befund ist methodisch wichtig. Er verdeutlicht, wie andere nicht stressrelevante Einflüsse (z.B. Reden) die Aktivität der physiologischen Stresssysteme beeinflussen können. Gerade diese sollen durch den Placebo-TSST kontrolliert werden, damit Versuchsbedingungen entstehen, die sich lediglich hinsichtlich der Wirkfaktoren unterscheiden. Durch die Verwendung einer angemessen Placebokontrollbedingung können also Einflüsse von Störvariablen erfasst, ausgeschlossen und auch im Rahmen der statistischen Auswertung berücksichtigt werden (Krauth, 2000). Das Resultat der Verwendung des Placebo-TSST ist demnach eine verbesserte kausale Schlussfolgerungsmöglichkeit (Erhöhung der internen Validität) und eine Gruppendifferenz, die realistischer ist und deutlicher den tatsächlichen, quantitativen Effekt von psychosozialen Stressfaktoren (Bedrohung des sozialen Selbst, Unkontrollierbarkeit) abbildet. Daher kann der Einfluss des Stehens, des laut Sprechens, des Kopfrechnens und sonstiger Einflüsse im Versuchsablauf auf etwaige Gruppenunterschiede durch den Placebo-TSST eliminiert werden, was in der psychoneuroendokrinen Stressforschung vor dem Hintergrund der Sensitivität der Stressmarker äußerst relevant ist.

Wie von diversen Autoren betont (Kudielka et al., 2009; Rohleder & Nater, 2009), unterliegen die Konzentrationen von Cortisol und Alpha-Amylase im Speichel zahlreichen Einflussfaktoren. Es handelt sich hierbei um sensible Maße, die leichte Veränderungen im experimentellen Setting oder den Einfluss unberücksichtigter Störvariablen (z.B. Geschlecht oder Medikamenteneinnahme) abbilden und so starke Effekte verdeutlichen können. Dies konnte auch in der zweiten Studie von Het et al. (2009) durch die Verwendung einer Gegensprechanlage im Placebo-TSST belegt werden. Die Daten zeigen, dass die Gegensprechanlage eine leichte Aktivierung der HNNA und eine mit der TSST-Bedingung vergleichbare Aktivierung der SNMA induzierte. Zu erklären sind diese Befunde über die Erhöhung der Gefahr einer negativen sozialen Bewertung und einer Verminderung der Kontrolle der Situation. Die Alpha-Amylase-Ergebnisse dieser Studie berücksichtigend, schlussfolgern Het et al. (2009), dass die Kontrolle der Probandencompliance mittels einer Gegensprechanlage problematisch ist und Stress induziert. Somit zeigt die zweite Studie, wie sensibel die physiologischen Stresssysteme gegenüber leichten Veränderungen äußerer Umstände sind und wie wichtig es ist, multivariate Messungen zu operationalisieren (siehe auch Goldstein & Kopin, 2007) und eine angemessene Kontrollgruppe zu definieren. Forscher können durch den Placebo-TSST ihre Studienergebnisse stabiler validieren. Dies ist insbesondere von Bedeutung in Studien, die psychosozialen Stress als unabhängige Variable definieren und durch den TSST operationalisieren (z.B. Kirschbaum et al., 1997; Rohleder & Kirschbaum, 2006). Studien, die Gruppenvergleiche unter Stressbedingungen untersuchen, indem sie beispielsweise die Reaktion von

Frauen und Männern (z.B. Kirschbaum et al., 1999) oder von alten und jungen Menschen (z.B. Kudielka, Buske-Kirschbaum, Hellhammer & Kirschbaum, 2004b) infolge des TSST miteinander vergleichen, können theoretisch auf den Placebo-TSST verzichten. Jedoch empfiehlt es sich auch in solchen Studien, vom Placebo-TSST Gebrauch zu machen, um Referenzwerte für nicht stressende Bedingungen definieren zu können.

Die Studie von Het et al. (2009) ist somit inhaltlich und methodisch bedeutsam. Sie ist ein weiterer empirischer Beleg für die zentrale Annahme, dass eine Bedrohung des sozialen selbst durch soziale Evaluation und Kontrollverlust beide physiologischen Stresssysteme aktiviert (Dickerson & Kemeny, 2004), zumal bislang der Effekt dieser Wirkfaktoren lediglich für die HHNA belegt wurde. Außerdem sind die Ergebnisse dieser Studie auch mit anderen zentralen Theorien der Psychologie, z.B. Theorie der objektiven Selbstaufmerksamkeit (Duval & Wicklund, 1972) oder Konzistenztheorie (Grawe, 2007) vereinbar. Die Befunde stützen auch Annahmen des Stresskonzepts von McEwen (1998a, b). Demnach sind Störungen der Homöostase und die allostatische Reaktion auch von situationsbezogenen, kognitiven Bewertungen abhängig. Het et al. (2009) zeigen, dass die physiologische Allostase stärker wird, sobald die kognitive Bewertung sich leicht verändert (z.B. Gegensprechanlage).

Zusammenfassend belegen Het et al. (2009), dass der Placebo-TSST die Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst weiter unterstützt, die interne Validität steigert und auch im Rahmen eines Cross-Over-Versuchsdesigns eingesetzt werden kann.

6.2.2 Kritische Bewertung der Placebo-TSST-Studie

Hinsichtlich der ersten Studie ist zu erwähnen, dass es bislang keine vergleichbare Studie gibt, die eine standardisierte TSST-Kontrollbedingung veröffentlicht hat und zielgerichtet ihre Wirkung systematisch untersucht hat. Het et al. (2009) liefern schlagkräftige theoretische Argumente und experimentelle Befunde für die Verwendung einer standardisierten TSST-Kontrollbedingung und bestätigen Vorhersagen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004). Des Weiteren ist der Vergleich von zwei Studien, die den Placebo-TSST im Rahmen unterschiedlicher Versuchsdesigns operationalisiert haben, hervorzuheben. Solch ein Vergleich innerhalb einer Studie lag bislang nicht vor und erleichtert Forschern die Auswahl des Versuchsdesigns im Rahmen einer TSST-Studie. Ferner sind die auserwählten Stichproben, die Stichprobengrößen sowie die auserwählten abhängigen Variablen und ihre Messzeitpunkte typisch im Rahmen der neuroendokrinen Stressforschung. Het et al. (2009) sensibilisieren auch für die Berücksichtigung potentieller Störvariablen (z.B. Compliancekontrolle, circadiane Rhythmus) bei der Planung von Stressstudien.

Nachteilig ist der Mangel einer Kontrollbedingung, wie sie herkömmlich operationalisiert wird. Eine zweite Kontrollgruppe, in der die Probanden Zeitschriften lesen oder ihre Zeit abwarten, hätte die Aussage der Studie sowie den Nutzen des Placebo-TSST weiter betont.
Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der beiden Studien aufgrund verschiedener Tageszeiten der Durchführung zu kritisieren. Es fehlen Daten, die belegen, wie die Probanden unter der Bedingung des Placebo-TSST nachmittags und ohne Einfluss einer Gegensprechanlage neuroendokrinologisch reagieren. Die Studie von Het et al. (2009) zeigt nicht den puren Einfluss des Placebo-TSST auf den Verlauf neuroendokriner Stressmarker am Nachmittag.
Ferner mangelt es an weiteren psycho-physiologischen Maßen, die in dieser Studie hätten verwendet werden können. Beispielsweise berichten Het et al. (2009) nicht, wie die Kontrollprobanden sich nach dem Placebo-TSST gefühlt haben, obwohl sehr gut belegt ist, dass der TSST eine negative Stimmungslage induziert (z.B. Kudielka et al., 2004c; Kuhlmann et al., 2005b). Ein psychometrisch evaluierter Fragebogen, der zu mehreren Messzeitpunkten die aktuelle Stimmungslage der Probanden auf verschiedenen Ebenen erfasst, wie z.B. der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (Steyer et al., 1997), wäre in diesem Kontext hilfreich gewesen. Außerdem hilfreich erschiene die Erfassung weiterer stressassoziierter, physiologischer Parameter, wie z.B. die Herzfrequenz oder die elektrodermale Aktivität. Zudem stellt sich die Frage, weshalb die Probanden im Placebo-TSST nicht darum gebeten wurden die TSST-Aufgaben zu erledigen. In Anlehnung an die Definition einer Placebobedingung (Shapiro & Morris, 1978) wäre dies adäquater, als die freie Themenwahl und das Vorwärtszählen in 15er Schritten.
Aus diesen kritischen Aspekten heraus stellt sich die Frage, inwiefern der Placebo-TSST sich von der herkömmlichen TSST-Kontrollbedingung unterscheidet. So ein Vergleich könnte quantitativ verdeutlichen, wie bestimmte Störvariablen im TSST (z.B. Stehen, Reden, circadiane Rhythmik) die HHNA- und SNMA-Aktivität beeinflussen können. In dem Zusammenhang könnte auch überprüft werden, ob es zu einer HHNA und SNMA Aktivierung kommt, wenn die Aufgaben im Placebo-TSST inhaltlich mit dem TSST übereinstimmen. Dies würde die Bezeichnung „Placebo“ besser rechtfertigen. Daher sollte hervorgehoben werden, dass es sich bei der vorgestellten TSST-Kontrollbedingung nicht um ein endgültiges Modell handelt. Alternative Kontrollbedingungen sind zu entwickeln und zu überprüfen, Zum Beispiel sei auf die Studie von Dickerson et al. (2008) verwiesen, die im Rahmen einer weiteren Validierung der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst ebenfalls eine taugliche und vom Placebo-TSST abweichende Kontrollbedingung definiert hatten. Hierbei wurden die Probanden darum gebeten, in der Anwesenheit einer unaufmerksamen Person, die Schreibarbeiten an

einem Computer im Versuchsraum erledigte, Aufgaben des TSST zu vollziehen. Wie vorhergesagt, konnten die Forscher keine HHNA-Aktivierung unter der Anwesenheit einer unaufmerksamen Person feststellen. Jedoch wurden Marker der SNMA-Aktivität nicht erfasst. Auch Kern et al. (2008) haben im Rahmen einer Untersuchung zum Einfluss des PFC auf die HHNA-Regulation eine TSST-Kontrollbedingung definiert, die teilweise dem Placebo-TSST entspricht. Die Probanden wurden nach ihrer freien Rede darum gebeten, ihre subjektive Definition bestimmter Wörter (z.B. Freude), die über einen Kassettenrecorder abgespielt wurden laut zu beschreiben, wodurch eine nicht stressende Interaktion simuliert wurde. Auch die Rechenaufgabe wurde etwas komplizierter gestaltet. Interessanterweise entsprechen die Befunde von Kern et al. (2008) den Befunden der hier vorgestellten Placebo-TSST-Studie. So fanden die Forscher eine leichte HHNA-Aktivierung, die sie durch die körperliche und sprachliche Belastung in der Kontrollbedingung erklären, wobei Maße der SNMA ebenfalls nicht erhoben wurden. Darüber hinaus verwendete die Forschergruppe während der Kontrollbedingung eine versteckte Kamera, um die Compliance zu kontrollieren.
Abschließend sei angemerkt, dass zukünftige Placebo-TSST-Studien weitere SNMA-Marker, mehr Baselinewerte der HHNA-Aktivität und weitere psychometrische Maße, wie z.B. Stimmung oder wahrgenommenen Stress (siehe Kern et al., 2008), verwenden sollten.

6.2.3 Die Bedeutung der Befunde der Metaanalyse

Het et al. (2005) konnten das integrative Modell mnestischer GC-Effekte von Roozendaal (2002) für das menschliche deklarative Gedächtnis und für Cortisol bestätigen. Ihre Befunde betonen die Bedeutung des Zeitpunktes der Cortisolapplikation und der Tageszeit.
Roozendaal (2002) folgend, werden die gedächtnisförderlichen und die abrufbeeinträchtigenden Effekte der Erhöhung der Plasmacortisolkonzentration über die verhältnismäßige Aktivierung der Corticosteroidrezeptoren im Hippocampus und der nordrenergen BLA-Aktivierung erklärt. Demnach bewirkt Stress zunächst eine Aktivierung der HHNA und der SNMA. Sekundenschnell werden PVN, LC und NTS erregt. Im ZNS kommt es zur Freisetzung von CRH und in der Peripherie zu einer Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin, die über den Nervus Vagus den LC und NTS erneut erregen. Diese Gehirnregionen stimulieren über aufsteigende noradrenerge Fasern und postsynaptische β-Adrenorezeptoren die BLA, was das Gehirn in einen Zustand erhöhter Aufnahmebereitschaft versetzt (Roozendaal, Okuda, de Quervain & McGaugh, 2006). In diesem Zustand interagieren die wenig später aus der NNR freigesetzten GCs mit der BLA und fördern die Konsolidierung von Informationen. Aus evolutionärer Sicht ist dieser Prozess sinnvoll, da die Konsolidierung von gefährli-

chen Situationen die Überlebenswahrscheinlichkeit steigert. Allerdings hat der Zustand erhöhter Aufnahmebereitschaft und verstärkter Konsolidierung Kosten, denn befindet sich das Gehirn im Konsolidierungszustand, wird der Abrufprozess beeinträchtigt (Roozendaal, 2002), was bedeutet, dass beide Prozesse zeitgleich miteinander nicht vereinbar sind. Daher bewirkt eine Erhöhung der Plasmacortisolkonzentration zum Zeitpunkt des Abrufs einen Leistungsabfall. Dies wurde durch Het et al. (2005) für Cortisol bestätigt. Da die Gabe eines β-Adrenorezeptorblocker (Propanolol) die durch Cortisolapplikation induzierte Abrufbeeinträchtigung auch beim Menschen blockiert (de Quervain, Aerni & Roozendaal, 2007), wird angenommen, dass dieser Prozess auch von der noradrenergen BLA-Aktivierung abhängt.

Hingegen konnte der gedächtnisförderliche Effekt erhöhter Cortisolspiegel in der Metaanalyse von Het et al. (2005) erst unter Berücksichtigung des circadianen Rhythmus der Cortisolausschüttung nachgewiesen werden. Dieser Effekt wird durch die unterschiedliche Affinität der Corticosteroidrezeptoren und ihre verhältnismäßige Aktivierung im Hippocampus entsprechend der MR/GR-Balance-Theorie (De Kloet et al., 1998; 1999) und der umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen Plasmacortisolkonzentration und Gedächtnisleistung erklärt. So zeigte sich vormittags, zum Zeitpunkt erhöhter endogener Cortisolausschüttung, ein beeinträchtigender Effekt auf die Wiedergabeleistung, wenn beim Lernen der Cortisolspiegel erhöht war (niedriger MR/GR-Quotient). Nachmittags, zum Zeitpunkt verminderter, endogener Cortiolsausschüttung, zeigte sich eine leichte Leistungssteigerung, wenn der Cortisolspiegel beim Lernen erhöht war (hoher MR/GR-Quotient). Passend zu diesen Befunden beobachte die Arbeitsgruppe um Lupien bereits zuvor gedächtnisbeeinträchtigende Effekte einer Cortisolgabe am Morgen und gedächtnisförderliche Effekte einer Cortisolgabe am Nachmittag (Lupien, Gillin & Hauger, 1999a; Lupien et al., 2002a). Auch Maheu et al. (2005) konnten zeigen, dass Probanden, die morgens mit dem TSST konfrontiert und danach gebeten wurden, sich eine emotional erregende oder neutrale Geschichte zu merken, eine Woche später eine schlechtere Abrufleistung zeigten, als Probanden, die nachmittags die gleiche Geschichte präsentiert bekommen hatten und vorher auch gestresst wurden.

Somit belegen Het et al. (2005) die Gültigkeit des integrativen Modells von Roozendaal (2002) für das menschliche deklarative Gedächtnis. Mittlerweile liegen auch Studien vor, die das Modell von Roozendall (2002) auch im Stresskontext ohne pharmakologische Manipulation an Menschen nachweisen konnten (z.B. Domes et al., 2004b; Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2008; Smeets et al., 2009). Auf methodischer Ebene weist die Arbeit von Het et al. (2005) daraufhin, dass Gedächtnisexperimente im Kontext von Stress oder GC-Applikation wohlüberlegt geplant werden müssen. Ausschlaggebend ist die Frage danach,

welche Gedächtnisphase im Rahmen von Stresserleben oder GC-Applikation untersucht werden soll. Im nächsten Schritt sollten Überlegungen zum circadianen Rhythmus der HHNA-Aktivität sowie der Qualität des Stimulusmaterials vollzogen werden. Auf inhaltlicher Ebene können die Befunde von Het et al. (2005) im Kontext des Models der Allostase und der allostatischen Belastung (McEwen, 1998a, b) interpretiert werden. Sie verdeutlichen, dass eine akute Erhöhungen des Cortisolspiegels in gewissen Mengen einen gedächtnisförderlichen Effekt aufweist und die Konsolidierung von Informationen, zu Lasten des Abrufs fördert. Demnach handelt es sich hierbei um einen adaptiven, protektiven GC-Effekt, der die zukünftige Allostase fördert. Der abrufbeeinträchtigende Cortisoleffekt ist relevant im Kontext langfristiger Erhöhungen des Cortisolspiegels z.B. infolge wiederholter und stark belastender Stresserlebnisse in kurzen Zeitabständen. Da GCs einen starken Einfluss auf die neuronale Erregung, Plastizität und die Neurogenese ausüben (Sapolsky, 2003; de Kloet et al., 2005; Herbert et al., 2006) werden derartige chronische Veränderungen des Cortisolspiegels für die Ätiologie diverser psychopatholgischer Prozesse diskutiert (Wolf, 2008).

Beispielsweise zeigen Menschen, die unter einer melancholischen oder einer psychotischen Depression leiden, typischerweise eine HHNA-Hyperaktivität. In Zusammenhang damit konnte bei diesen Patienten eine Atrophie im Hippocampus, eine Hyperaktivität in der Amygdala und eine verminderte Aktivierung im PFC (Drevets, 2003; Campbell, Marriott, Nahmias & MacQueen, 2004; Hasler, Drevets, Manji & Charney, 2004; Swaab et al., 2005) festgestellt werden. So könnten die bei diesen Patienten oftmals beobachteten Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigungen durch cortisolabhängige Prozesse bedingt sein. Darüber hinaus zeigen depressive Patienten eine verzerrte Informationsverarbeitung, die sich in Form einer verstärkten Wahrnehmung und Erinnerung negativer Informationen und der Nichtbeachtung positiver Erlebnisse und Erfahrungen äußert, was die gesamte Symptomatik verstärkt (Hautzinger, 2003; Leppanen, 2006; Hertel & Mahan, 2008). In verschiedenen Studien konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass unter Einfluss erhöhter Cortisolspiegel emotionales Stimulusmaterial schlechter abgerufen wird als neutrales (z.B. Kuhlmann et al., 2005a). Allerdings zeigte sich in diesen Studien, dass negatives und neutrales Stimulusmaterial immer noch besser abgerufen werden kann, als positives Stimulusmaterial (Tops et al., 2003; Domes et al., 2004a; Tops et al., 2004). Dies könnte erklären, warum Menschen mit Depressionen ihre Ressourcen nicht aktivieren können und „das Glas halb leer sehen“.

Des Weiteren sind die Befunde von Het et al. (2005) auch für die Ätiologie der PTSD von Relevanz. Ein verminderter, basaler Cortisolspiegel, sowie eine verminderte HHNA-Reaktivität im Rahmen des Traumas wird als eine biologische Prädisposition für dieses Stö-

rungsbild diskutiert (Rasmusson, Vythilingam & Morgan, 2003; Yehuda & Bierer, 2008). So könnte die verminderte HHNA-Reaktivität dazu führen, dass im Rahmen des Traumas der für Cortisol nachgewiesene protektive Effekt einer Downregulation aktivierter Organsysteme zur Vermeidung einer überschießenden Reaktion (Munck et al., 1984; Sapolsky et al., 2000) ausbleibt. Unter anderem könnte dies dazu führen, dass das traumatische Erlebnis überwiegend über eine verstärkte noradrenege Innervation der Amygdala konsolidiert wird (Yehuda, 2002). Dazu passend wurde beobachtet, dass PTSD-Patienten kurz nach dem Trauma und über den Zeitraum von mehreren Wochen höhere Herzraten aufzeigen, was für eine noradrenerge Hyperaktivität spricht (Shalev et al., 1998; Shalev et al., 2000). Im Rahmen der Metaanalyse von Het et al. (2005) wurde jedoch nachgewiesen, dass Cortisol den Abruf von Informationen hemmt. Dies gilt insbesondere für den Abruf emotionaler Gedächtnisinhalte (Rimmele, Domes, Mathiak & Hautzinger, 2003; Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b). Daher wird angenommen, dass der bei PTSD zu beobachtende Hypocortisolismus eine verstärkte noradrenerge Innervation der Amygdala bewirkt, die im Sinne einer Furchtkonditionierung eine verstärkte emotionale Gedächtnisspur erzeugt. Dadurch entsteht eine traumaassoziierte Gedächtnisspur, die besonders „lebendig“ bleibt. Dazu passend konnte belegt werden, das Cortisolgaben und β-Adrenorezeptorenblocker bei Intensivpatienten PTSD-prophylaktisch wirken (Schelling et al., 2006; Schelling, 2008).

Die Befunde von Het et al. (2005) sind auch im Zusammenhang altersabhängiger Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der HHNA zu interpretieren. So konnte im Rahmen einer Langzeitstudie festgestellt werden, dass etwa 38% der Population der älteren Menschen einen zunehmenden Cortisolspiegel unter Ruhebedingungen aufweisen (Lupien et al., 1996). Interessanterweise zeigen ältere Menschen, die signifikante Beeinträchtigungen im räumlichen oder verbalen Gedächtnis aufweisen, höhere Cortisolwerte (Lupien et al., 2005; MacLullich et al., 2005). Passend dazu fanden Lupien et al. (2002b) bei alten Menschen eine negative Korrelation zwischen der Plasmacortisolkonzentration und dem Hippocampusvolumen. Andere Studien widersprechen jedoch diesem Befund (z.B. MacLullich et al., 2005). Dennoch wird angenommen, dass hohe Cortisolspiegel die altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen fördern und geringe Spiegel, die ausreichen, die MRs zu belegen, protektiv wirken und Beeinträchtigungen verhindern (Herbert et al., 2006).

6.2.4 Kritische Bewertung der Metaanalyse

Hinsichtlich der Metaanalyse von Het et al. (2005) ist zu erwähnen, dass es sich hierbei um die erste Integrationsstudie handelt, die quantitativ die entgegengesetzte Befundlage der

Wirkung einer akuten Cortisolapplikation auf das menschliche deklarative Gedächtnis ausgewertet hat. Sauro et al. (2003) veröffentlichten zwei Jahre zuvor ebenfalls eine Metaanalyse zu den mnestischen Effekten von Corticosteroiden. Allerdings fassten sie Tier- und Humanstudien zusammen und fokussierten lediglich die Wirkung von akuten und chronischen Labor- und Umweltstressoren auf die Gedächtnisleistung. Da sie pharmakologische, experimentelle Ansätze nicht berücksichtigt hatten, konnte sie keine Aussage machen über die pure Wirkung von Cortisol auf die Gedächtnisleistung beim Menschen, wodurch es auch nicht möglich war, relevante Variablen, wie z.B. Zeitpunkt der Erhöhung der GC-Konzentration im Plasma oder die circadiane Rhythmik zu identifizieren.

Die Studie von Het et al. (2005) ist hinsichtlich ihrer methodischen Qualität hervorzuheben. Metaanalysen haben den Vorteil der Reduktion subjektiver Einflüsse, dem Wissenschaftler unterliegen, wenn sie einen Übersichtsartikel zusammenfassen (Rustenbach, 2003). Somit sind metaanalytische Aussagen faktischer und objektiver. Dies beinhaltet jedoch auch den Nachteil der Beeinflussung der Ergebnisse durch die Qualität der aufgenommen Studien („Trash-In-Trash-Out-Problem“; Matt & Cook, 1994). So sind die Ergebnisse glaubwürdiger, wenn die inkludierten Studien von guter methodischer Qualität (z.B. große, homogene Stichproben, experimentelles Design, standardisierte unabhängige und abhängige Variablen) sind. Hingegen verlieren die Ergebnisse einer Metaanalyse an Validität je mehr Studien mit geringer methodischer Qualität (z.B. quasiexperimentelles Versuchsdesign, mangelnde Kontrolle von Störvariablen) eingeschlossen werden. Um dieses Problem zu umgehen wurden von Het et al. (2005) nur experimentelle, begutachtete und in Fachzeitschriften veröffentlichte Studien inkludiert. Dahingehend ist anzumerken, dass der Großteil der Primärstudien der Metaanalyse von Het et al. (2005) kleine Stichprobenumfänge aufweist, was die externe Validität dieser Studien und somit die der Metaanalyse gefährdet.

Im Zusammenhang mit dem Trash-In-Trash-Out-Problem ist das Problem der Publikationsverzerrung zu erwähnen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse sind immer abhängig von der gängigen Publikationspraxis, die heutzutage eine gewisse Intoleranz gegenüber Studien, die keine Effekte nachweisen, aufweist (Rustenbach, 2003). Es gibt Möglichkeiten, die Wahrscheinlichkeit der Beeinflussung der Ergebnisse einer Metaanalyse durch die Publikationsverzerrung korrelativ abzuschätzen. Von solch einer Methode haben auch Het et al. (2005) Gebrauch gemacht und nachgewiesen, dass ihre Ergebnisse sehr wahrscheinlich nicht durch die Publikationspraxis beeinflusst sind, was die Qualität ihrer Arbeit hervorhebt. Allerdings handelt es sich hierbei nur um eine Schätzung, die aufgrund der geringen Anzahl an verwendeten Studien auch in Frage gestellt werden kann und keine absolute Sicherheit bie-

tet. Dies verdeutlicht, dass eine Metaanalyse ein Drahtseilakt ist, bei dem einerseits das Streben besteht, möglichst viele und insbesondere qualitativ gute Studienergebnisse einzubeziehen, ohne den Haupteffekt der Analyse durch die Publikationspraxis zu verzerren.
Ein weiteres gängiges Problem von Metaanalysen, das Het et al. (2005) berücksichtigten, ist das bekannte Äpfel-und-Birnen-Problem. Dieses Problem bezieht sich auf die Heterogenität der unabhängigen und der abhängigen Variablen in Primärstudien einer Metaanalyse und wirft die Frage auf, ob eine Zusammenfassung tatsächlich sinnvoll ist. Het et al. (2005) haben diese Fragestellung durch strenge Inklusionskriterien zurückweisen können, indem sie lediglich Studien berücksichtigt haben, die Cortisol oder Cortison verabreicht und den freien Abruf als Maß der deklarativen Gedächtnisleistung definiert hatten. Allerdings reduziert ein derart pragmatisches Vorgehen die externe Validität der Metaanalyse. Daher können die Befunde von Het et al. (2005) nicht auf andere GCs (z.B. Prednison) oder Gedächtnismaße (z.B. Wiedererkennung oder Hinweisreiz geleiteter Abruf) übertragen werden. Dies verdeutlicht erneut den Drahtseilakt einer Metaanalyse.
Ähnlich verhält es sich auch mit der Auswahl der Stichproben, die ebenfalls die Heterogenität von Primärstudien einer Metaanalyse beeinflussen. Het et al. (2005) konzentrierten sich lediglich auf gesunde, junge Erwachsene, wodurch die Heterogenität der Studien reduziert und Einflussfaktoren besser extrahiert werden können. Jedoch berücksichtigten sie nicht die Befunde zum Einfluss von Cortisol auf das deklarative Gedächtnis alter oder kranker Menschen (z.B. Wolf et al., 2001a; Lupien et al., 2002b; Porter, Barnett, Idey, McGuckin & O'Brien, 2002; Bremner et al., 2004a; Bremner et al., 2004b). Die Befunde von Het et al. (2005) sind nicht auf andere Populationen generalisierbar. Im Zusammenhang mit der Stichproben sollte auch erwähnt werden, dass der Großteil der inkludierten Studien männliche Probanden untersucht hatte. In nur sechs der 16 Studien wurden beide Geschlechter untersucht. Der Hauptgrund dafür ist die Beeinflussung kognitiver und endokriner Funktionen durch die hormonellen Veränderungen im Rahmen des weiblichen Zyklus (Kirschbaum et al., 1999; Shively & Bethea, 2004; Kuhlmann & Wolf, 2005). Damit ist die Generalisierbarkeit der Befunde der Metaanalyse auf die junge, weibliche Erwachsenenpopulation eingeschränkt.
Ein weiterer Nachtteil der Metaanalyse von Het et al. (2005) ist, dass die Wirkung unterschiedlicher Cortisoldosen aufgrund zu weniger Studien nicht berücksichtigt werden konnte, was die Überprüfung der in Abschnitt 5.4.4.2a vorgestellten umgekehrten U-Funktion verhindert hat. In dem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die von Het et al. (2005) berechneten mittleren Effektstärken kleiner sind, als diejenigen, die in Tierstudien ermittelt wuren. Dies könnte durch heterogene Stichproben, unterschiedliche Operationalisierungen

der abhängigen Variable (deklarative Gedächtnisleistung), unterschiedliche Versuchsdesigns oder auch unterschiedliche Formen der GC-Applikation erklärt werden. Ferner verweisen die Autoren auch auf die Bedeutung von emotionalem Stimulusmaterial. Mnestische Cortisoleffekte sind deutlicher, wenn emotional erregendes und mit dem Kontext kovariierendes Stimulusmaterials verwendet wird (Wolf, Kuhlmann, Buss, Hellhammer & Kirschbaum, 2004; Kuhlmann et al., 2005a; Joels, Pu, Wiegert, Oitzl & Krugers, 2006; Smeets, Jelicic & Merckelbach, 2006; Smeets, Giesbrecht, Jelicic & Merckelbach, 2007). Allerdings beruht die Metaanalyse von Het et al. (2005) lediglich auf Befunden zu neutralem Stimulusmaterial. Ähnlich verhält es sich mit Studien, die auf eine cortisolabhängige Manipulation des Lernens abzielen. Tatsächlich fanden Het et al. (2005) nur eine Studie (de Quervain et al., 2000), die das Lernen entsprechend dem Roozendaal-Model mittels Cortisol manipuliert hatte.

Daher kann abschließend geschlussfolgert werden, dass mehr Studien zum Einfluss von Cortisol auf das deklarative Gedächtnis notwendig sind. Es mangelt an Studien, die unterschiedliche Funktionen des deklarativen Gedächtnisses (z.B. freier Abruf vs. Wiedererkennung) in Abhängigkeit von einer akuten Erhöhung des GC-Plasmaspiegels entsprechend den unterschiedlichen Gedächtnisphasen untersuchen. Dies gilt auch für übrige Gedächtniskonstrukte wie z.B. das autobiographische Gedächtnis oder das implizite Gedächtnis (siehe Kirschbaum et al., 1996; Buss et al., 2004; Duncko et al., 2007; Luethi, Meier & Sandi, 2009; Wolf, Minnebusch & Daum, 2009). Beispielsweise wurde in den letzten Jahren den Wirkungen von GCs und Stress auf das Arbeitsgedächtnis vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt (siehe Lupien et al., 1999a; Wolf et al., 2001b; Oei, Everaerd, Elzinga, van Well & Bermond, 2006; Schoofs et al., 2008b). Dies könnte für eine zukünftige Metaanalyse von Nutzen sein, da unter diesen Umständen unterschiedliche Cortisoleffekte auf unterschiedliche Gedächtniskonstrukte extrahiert werden können. Auch besteht ein Bedarf an Studien, die das Modell von Roozendaal (2002) an Frauen unter Stressbedingungen in den verschiedenen Zyklusphasen und unter Einfluss oraler Kontrazeptiva evaluieren (Domes et al., 2002; Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2008). Letztlich ist noch auf den Mangel an Studien hinzuweisen, in denen die Wirkung verschiedener Cortisoldosen (siehe Beckwith, Petros, Scaglione & Nelson, 1986; Lupien et al., 1999a), die Cortisolwirkung auf die Gedächtnisphase des Lernens (siehe de Quervain et al., 2000; Domes et al., 2004a; Smeets et al., 2007; Schwabe, Bohringer, Chatterjee & Schachinger, 2008), den Einfluss der individuellen HHNA-Reaktivität (Domes et al., 2005; Nater et al., 2007) und die Interaktion zwischen Cortisol und emotionalem Gedächtnis untersucht wird (z.B. Buchanan & Lovallo, 2001; Tops et al., 2003; Domes et al., 2004a; Kuhlmann et al., 2005a; Smeets et al., 2006). Unter solchen Bedingungen wäre

eine Metaanalyse, die auf einem kontinuierlichen Modell beruht, möglich. Dies würde Prädiktionen intervallskalierter Variablen ermöglichen und Interaktionseffekte verdeutlichen.

6.2.5 Die Bedeutung der Affektstudie

Im Rahmen der Untersuchung affektiver Cortisoleffekte konnten Het und Wolf (2007) unter der Verwendung des TSST nachweisen, dass eine verminderte HHNA-Reaktivität mit einer stärkeren emotionalen Belastung einhergeht und Cortisol die emotionale Bewältigung einer Belastungssituation unterstützt sowie einem starken Stimmungsabfall im Sinne eines protektiven Effektes entgegenwirkt. Dies wird in dieser Studie auch durch den deskriptiv beobachteten Befund einer geringeren Alpha-Amylase-Konzentration bei den mit Cortisol behandelten Frauen unterstützt, da das Ausmaß einer emotionalen Aktivierung typischerweise mit dem Ausmaß der SNMA-Aktivierung korreliert (Lang & Davis, 2006).

Die Befunde von Het und Wolf stehen mit ähnlich konzipierten Studien im Einklang. Beispielsweise konnte Reuter (2002) tendenziell ähnliche Effekte beobachten. Auch Soravia et al. (2006) konnten - ähnlich wie Het und Wolf (2007) - im Rahmen des TSST einen stimmungsstabilisierenden Effekt einer Vorbehandlung mit Cortisol beobachten. Allerdings untersuchten Soravia et al. (2006) Patienten, die unter einer spezifischen Phobie oder einer sozialen Phobie litten. Da diese psychischen Störungen Veränderungen der HHNA erzeugt haben, könnten (siehe Abschnitt 5.4.5.2), sind die Befunde lediglich auf die Population der Angstpatienten übertragbar. Ähnliches gilt auch für Studien, die nachweisen, dass Cortisolgaben während einer medizinischen Behandlung auf einer Intensivstation bei Patienten mit Nahtoderfahrungen das Risiko für die Entwicklung einer PTSD minimieren (z.B. Schelling et al., 2004). Auch Tops, van Peer, Wester, Wijers und Korf (2006) konnten an Männern und Frauen, die unter einem chronischen Erschöpfungssyndrom leiden, zeigen, dass 35 mg Cortisol im Sinne einer adaptiven Wirkung Erschöpfungszustände nach einer kognitiven Aufgabe reduziert und die Wachheit und Vitalität steigert. Schließlich ist noch eine Studie zu erwähnen, in der an sozial ängstlichen Menschen im Rahmen einer Wahrnehmungsaufgabe belegt werden konnte, dass Prätest-Cortisoladministration das Erkennen von Gefahrenreizen beschleunigt und im Sinne einer Emotionsregulation schneller Vermeidungsverhalten aktiviert (van Peer et al., 2007; van Peer et al., submitted). Allerdings ist die Studie von Het und Wolf (2007) bislang die einzige Studie, die im experimentellen Setting unter der Verwendung eines effektiven Stressprotokolls an gesunden, klinisch-psychologisch nicht auffälligen, jungen Frauen, die aufgrund der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine verminderte HHNA-Reaktivität aufweisen, stimmungsmodulierende Cortisoleffekte nachweisen konnte.

Im Widerspruch stehen die Ergebnisse von Het und Wolf (2007) mit Studien, die affektive Cortisoleffekte im Rahmen von Studien, die den Effekt einer Cortisolapplikation auf kognitive Parameter (z.B. deklaratives Gedächtnis) untersucht haben (z. B. de Quervain et al., 2000; Kuhlmann & Wolf, 2006b). Diese Studien konnten typischerweise keine cortisolabhängigen Stimmungseffekte feststellen. Als Grund dafür werden Unterschiede in der Aktivierung der Probanden diskutiert. Typischerweise werden kognitive Studien unter Ruhebedingungen vollzogen, d.h. die Erhöhung des Plasmacortisolspiegels erfolgte in einem Kontext, der unter natürlichen Bedingungen die HHNA nicht stimuliert. Möglicherweise waren in diesen Studien die mit der HHNA assoziierten, physiologischen Systeme (z.B. SNMA) nicht aktiv, weshalb der Einfluss von Cortisol auf das Affekterleben nicht deutlich wurde. Daher können Cortisoleffekte in Abhängigkeit vom Stressausmaß gegensätzlich erscheinen: unter ruhigen Bedingungen sind aktivierende und unter Stress emotionsregulierende Effekte zu erwarten (Reuter, 2002; Tops, van Peer, Wester, Wijers & Korf, 2006).

Die Befunde von Het und Wolf (2007) unterstützen das Konzept der Allostase und der allostatischen Belastung (McEwen, 1998a, b). Die protektive Wirkung von Cortisol gegenüber einem starken Stimmungsabfall kann als eine Wiederherstellung der Homöostase verstanden werden. Daher glauben Het und Wolf (2007), dass Cortisol stimmungsmodulierend wirkt und der Regulation von emotionalen Zuständen allostatisch dienlich ist. Mangelt es an einer reaktiven Cortisolausschüttung im Zusammenhang mit belastenden Ereignissen, kann es zu starken Gefühlszuständen kommen, die bei Anhäufung die Entwicklung bestimmter psychischer Störung fördern können. Dies entspricht dem von McEwen (1998a, b) vorgestellten Fall einer inadäquaten physiologischen Stressreaktion. Sie erhöht langfristig die allostatische Belastung, was pathologische Prozesse bahnt. Tatsächlich findet sich eine verminderte HHNA-Aktivität bei diversen psychischen und psychosomatischen Störungen, wie z.B. bei der Fibromyalgia und dem chronischen Erschöpfungssyndrom (Parker, Wessely & Cleare, 2001; Tanriverdi, Karaca, Unluhizarci & Kelestimur, 2007), bei atopischer Dermatitis (Buske-Kirschbaum et al., 1997; Buske-Kirschbaum, Geiben, Hollig, Morschhauser & Hellhammer, 2002) oder der PTSD (Yehuda et al., 1995; Delahanty, Raimonde & Spoonster, 2000; Van Der Kolk, 2001; Yehuda & Bierer, 2008). In Hinblick auf diese Störungen wird die HHNA-Hyporeaktivität infolge stresshafter Ereignisse als biologische Präsdisposition diskutiert. Passend dazu zeigt der Großteil nicht traumatisierter Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, die als eine Emotionsregulationsstörung verstanden wird, eine verstärkte Suppression der basalen Cortisolkonzentration nach Gabe von DEX, was für eine verminderte HHNA-Aktivität bei diesen Patienten spricht (Carrasco et al., 2007).

Der affektmodulierende Cortisoleffekt wird über diverse Wirkmechanismen erklärt. In Anlehnung an die MR/GR-Balance-Theorie (De Kloet et al., 1998) könnte eine mangelhafte MR- und GR-Aktivität (z.B. bei Hypocortisolismus) einen Stimmungsabfall und ein Versagen der stimmungsmodulierenden Cortisoleffekte hervorrufen. Bei einer vollkommenen Besetzung und Aktivierung der MRs und einer moderaten Besetzung und Aktivierung der GRs (z.B. bei Stress) kann Cortisol seinen permissiven, stimmungsmodulierenden Effekt entfalten, indem es erregende emotionale Zustände puffert. Überwiegt die GR-Aktivität die MR-Aktivität (Reduktion des MR/GR-Quotienten), beispielsweise durch Hypercortisolismus bei chronischem Stress, kommt es ebenfalls zu negativen emotionalen Zuständen und dem Ausbleiben affektmodulierender Cortisoleffekte. Dazu passend konnten Brinks, van der Mark, de Kloet und Oitzl (2007) an adrenalektomisierten Mäusen mit unterschiedlichen Corticosteronesubstitutionsdosen mit Hilfe des „modified hole board test“ nachweisen, dass die moderat substituierten Tiere mit einer vollständigen MR- und einer mittelmäßigen GR-Aktivierung weniger ängstliches Verhalten zeigten, indem sie mehr explorierten und daher die Lernaufgabe besser bewältigten, als die mit einer hohen Corticosterondosis substituierten Tiere. Letztere zeigten eine überwiegende GR-Aktivierung (reduzierter MR/GR-Quotient), die mit hoher Ängstlichkeit, geringem Explorationsverhalten und schlechten Lernergebnissen einherging. Ein gesteigertes Explorationsverhalten zeigte sich bereits nach einer sehr geringen Menge an Corticosteron (MR-Aktivierung). Die MR/GR-Balance-Theorie der affektmodulierenden Cortisoleffekte ist auch mit gegenwärtigen Erkenntnissen der Emotionsforschung vereinbar. Beispielsweise erklären Ochsner und Gross (2005), dass kognitive Emotionsregulation maßgeblich die psychische und physische Gesundheit beeinflusst und durch emotionserzeugende subcorticale Strukturen wie die Amygdala, die Insula und den Nucleus accumbens und durch emotionsmodulierende Strukturen wie den dorsalen und ventralen PFC und den orbitofrontalen Cortex determiniert wird. Während die emotionsregulierenden Strukturen corticaler Art sind und daher eine hohe GR-Dichte aufzeigen, können beide Corticosteroidrezeptoren in den emotionserzeugenden, subcorticalen Strukturen nachgewiesen werden (De Kloet et al., 1987; Patel et al., 2000). Passend dazu konnten Webster, Knable, O'Grady, Orthmann und Weickert (2002) bei verschiedenen psychischen Störungen postmortem eine verminderte GR-mRNA-Konzentration in corticalen und subcorticalen Strukturen feststellen.
Eine weiterer Wirkmechanismus basiert auf dem Befund, dass hohe Plasmacortisolkonzentrationen den Abruf von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis hemmen (Het et al., 2005). Somit waren die Frauen der Experimentalgruppe während der Bestimmung ihrer emotionalen Befindlichkeit nach dem TSST hinsichtlich ihrer Erinnerungen an ihre emotional

belastenden Erfahrungen im TSST durch den erhöhten Cortisolspielgel beeinträchtigt und fühlten sich daher besser als die Placebokontrollgruppe. Dieser Erklärungsansatz wird von diversen Autoren präferiert (z.B. Schelling et al., 2006; Soravia et al., 2006; de Quervain, 2008). Zu dieser Theorie passt auch die verminderte Konzentration von Alpha-Amylase nach dem TSST innerhalb der Experimentalgruppe, was auf eine tendenzielle cortisolbedingte Reduktion der SNMA-Aktivität hinweist. Womöglich konnte die Cortisolapplikation dazu beitragen, im Sinne einer Gegenregulation die stressinduzierte, noradrenge BLA-Erregung zu reduzieren und so die emotionale Erregung abzufangen.

Eine weitere Erklärung für die Befunde von Het und Wolf (2007) bietet die Wirkung von Cortisol auf das endogene CRH-System. CRH wird auch extrahypothalamisch, z.B. im Bereich des zentralen Nucleus der Amygdala, sezerniert (Van de Kar & Blair, 1999). Da CRH bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen übermäßig stark produziert und freigesetzt wird (Yehuda, 2002; de Kloet et al., 2005; Landgraf, 2005; Swaab et al., 2005; Wolf, 2008), wird angenommen, dass es in großen Mengen eine Stimmungsverschlechterung bewirken kann. Da Cortisol die CRH-Synthese und -Ausschüttung hemmt, könnte die Erhöhung des Cortisolspiegels bei den Frauen der Experimentalgruppe eine Reduktion der CRH-Freisetzung bewirkt und eine Stimmungsverschlechterung verhindert haben.

6.2.6 Kritische Bewertung der Affektstudie

Die von Het und Wolf (2007) veröffentlichten Studie ist die erste Studie, die unter Verwendung eines effektiven, die Stimmung akut beeinträchtigenden Stressprotokolls eine affektmodulierende Cortisolwirkung experimentell belegen konnte. Allerdings weist auch diese Studie einige Mängel auf, die zugleich Anlass für zukünftige Studien geben.

Beispielsweise ist zu erwähnen, dass Het und Wolf (2007) lediglich Frauen rekrutiert haben, die unter Einfluss oraler Kontrazeptiva standen, um nachweisen zu können, dass eine beeinträchtigte HHNA-Reaktivität die Emotionsregulation nachteilig beeinflusst. Dieses Vorgehen belastet die externe Validität dieser Studie. Daher stellt sich die Frage, wie der affektmodulierende Cortisoleffekt sich bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme und bei Männern äußert. Hierzu könnten ähnliche Studien unter der Verwendung von Metyrapone oder einem GR- oder MR-Blocker vollzogen werden. Alternativ könnten auch Probanden, die der Population der Low-Responder angehören und auf die psychosoziale Belastungssituation im TSST eine geringe HHNA-Reaktion aufzeigen (poststress Cortisolsekretion < 2,5 nmol/l; Kirschbaum et al., 1993), rekrutiert und ähnlich wie bei Het und Wolf (2007) untersucht werden. Dies würde die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse deutlich verstärken. In dem Zusammenhang

wäre es auch interessant, die klinische Entwicklung dieser Probanden im Sinne einer Langzeitstudie zu beobachten, um die von McEwen (1998a, b) vorhergesagte erhöhte Vulnerabilität für psychische oder psychosomatischen Störungen evaluieren zu können.
Zudem ist der Mangel an weiteren psycho-physiologischen Maßen, die in dieser Studie hätten verwendet werden können, zu kritisieren. Tatsächlich hätten die Gruppenunterschiede in der emotionalen Erregung objektiver belegt werden können, durch Messung der elektrodermalen Aktivität oder der Herzschlagrate. Ferner könnte der Zusammenhang zwischen Cortisol und Emotionsregulation auch durch die Verwendung moderner, bildgebender Verfahren weiter untersucht werden. Beispielsweise ist gut belegt, dass eine kognitiv-orientierte Emotionsregulation durch die linksseitige Aktivität des ventralen und dorsalen PFC gesteuert wird (Ochsner & Gross, 2005; Wager et al., 2008; Kross, Davidson, Weber & Ochsner, 2009). Ferner konnte auch belegt werden, dass psychosoziale Belastungssituationen Teile des PFC aktivieren und dass die Aktivität dieser Regionen mit der Cortisolkonzentration positiv korreliert (Kern et al., 2008). Um den Prozess und den Mechanismus der cortisolabhängigen Emotionsregulation weiter untersuchen zu können, könnten Probanden mit einer reduzierten HHNA-Reaktivität nach Gabe von Cortisol bzw. Placebo im Rahmen einer funktionellen Magnetresonanz Tomographie (fMRT) mit dem Montreal Imaging Stress Task (MIST; Dedovic et al., 2005) konfrontiert werden. Gruppenunterschiede in den Aufnahmen könnten somit die affektive Wirkung von Cortisol unterstützen. In dem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass der Wirkmechanismus von Cortisol auf das affektive Erleben bislang nicht ausreichend untersucht ist. Hinsichtlich der Emotionsregulation könnte ein schneller, nichtgenomischer MR-Wirkmechanismus in Anlehnung an entsprechende Befunde an Hippocampusneuronen angenommen werden, zumal noch nicht erforscht wurde, ob membrangebundene MRs auch in anderen limbischen Regionen lokalisiert sind (Joels et al., 2008; Olijslagers et al., 2008). Außerdem sollte die affektmodulierende Cortisolwirkung auch im Kontext von Aggression, Angst und Hilflosigkeit untersucht werden.
Des Weiteren ist die von Het und Wolf (2007) auserwählte Dosis von 30 mg Hydrocortison im Zusammenhang mit der Bewertung dieser Studie hervorzuhaben. Diese Dosis wurde von den Autoren ausgewählt, um die Cortisolmenge, die Menschen im Rahmen einer akuten Extremstress-Situation ausschütten (z.B Deinzer et al., 1997; Rohleder et al., 2007), zu simulieren. Ferner sind die Dosen vergleichbarer Studien (z.B. Reuter, 2002) ähnlich hoch. Daher stellt sich die Frage, wie geringere Cortisoldosen (z.B. 5 mg) auf die Affektregulation wirken. Die Klärung der Dosis-Wikungsbeziehung ist dementsprechend ein langfristiges Ziel.

Ein weiterer Nachtteil der Studie von Het und Wolf (2007) bezieht sich auf das Versuchsdesign. Eine TSST-Kontrollbedingung hätte den strimmungsmodulierenden Effekt des TSST verdeutlichen und somit die Aussage der Studie bekräftigen können. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die hohe Varianz der Daten der emotionalen Befindlichkeit unter Verwendung eines Cross-Over Versuchsdesigns reduziert werden kann. Dies wäre zu erwarten, da aktuelle emotionale Befindlichkeit als ein sehr sensitives Phänomen verstanden wird, das sowohl von aktuellen, externalen Umständen als auch von internalen (akuten und chronischen) Zuständen (z.B. Einstellungen) beeinflusst wird (Steyer et al., 1997).

6.3 Abschließende Bemerkung

Die vorliegende Arbeit bietet eine Übersicht über das komplexe Feld der psychoneuroendokrinologischen Stressforschung. Prominente Stresstheorien und Untersuchungsmethoden wurden vorgestellt und durch eine eigene Studie ergänzt. Es wurde gezeigt, dass die Reaktionen der beiden wesentlichen physiologischen Stresssysteme von dem Ausmaß sozialer Evaluation und dem Kontrollerleben abhängen. Dies entspricht den Vorhersagen der Theorie der Erhaltung des sozialen Selbst (Dickerson & Kemeny, 2004). Ferner wurde die psychische Wirkung des Stresshormons Cortisol detailliert hinsichtlich des menschlichen Gedächtnisses und die emotionale Befindlichkeit erläutert. Die vom Autor dieser Arbeit diesbezüglich durchgeführten und veröffentlichten Studien liefern neue Denkanstösse und Hypothesen und sind bestätigend mit der gegenwärtigen Befundlage. Sie sind vereinbar mit dem von McEwen (1998a, b) vorgestellten Modell der Allostase und der allostatischen Belastung und zeigen deutlich, dass akuter Stress per se nicht schädlich, sondern hilfreich ist. Die stressassoziierte Cortisolreaktion hilft der Aufnahme wichtiger Informationen, während es zugleich den Abruf von Informationen beeinträchtigt. Im Sinne präparativer GC-Effekte ist dies als funktional anzusehen. Die akute Cortisolreaktion infolge von Stress hilft auch der Bewältigung negativer Gefühlszustände und macht belastende Situationen erträglicher. Es ist eindeutig belegt, dass chronischer Stress nachteilig auf die seelische und körperliche Gesundheit wirkt, jedoch ist die akute Stressreaktion erforderlich und protektiv. Wie viele andere biologische Prozesse unterliegt auch Stress dem Prinzip der Homöostase. Es geht darum, hinsichtlich der Cortisolreaktion ein Gleichgewicht zu finden, was sich am deutlichsten in der MR/GR-Balancetheorie (De Kloet et al., 1998; de Kloet, 2003) wiederfindet. Heutzutage ist dieses Prinzip für das Verständnis und die Behandlung von stressassoziierten psychischen, psychosomatischen und physiologischen Erkrankungen unverzichtbar.

7 Literaturverzeichnis

Abercrombie, H.C., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Rosenkranz, M.A. & Davidson, R.J., (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav.Neurosci.*, 117 (3), 505-516.

Abercrombie, H.C., Speck, N.S. & Monticelli, R.M., (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (2), 187-196.

Addison, T., (1855). On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. Highley, London, GB.

Aerni, A., Traber, R., Hock, C., Roozendaal, B., Schelling, G., Papassotiropoulos, A., Nitsch, R.M., Schnyder, U. & de Quervain, D.J., (2004). Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (8), 1488-1490.

Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., van der Pompe, G., den Boer, J.A. & Lederbogen, F., (2008). Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosom Med*, 70 (4), 461-467.

al'Absi, M., Petersen, K.L. & Wittmers, L.E., (2002). Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women. *Pain*, 96 (1-2), 197-204.

Albers, N., (2001). Overview of pulse actions in the human. *Growth Horm IGF Res*, 11 Suppl A, S39-42.

Anglin, R.E., Rosebush, P.I. & Mazurek, M.F., (2006). The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18 (4), 450-459.

Ashton, C.H., Lunn, B., Marsh, V.R. & Young, A.H., (2000). Subchronic hydrocortisone treatment alters auditory evoked potentials in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 152 (1), 87-92.

Axelrod, J. & Reisine, T.D., (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224 (4648), 452-459.

Bandura, A., (1977). Social Learning Theory. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.

Barber, A.E., Coyle, S.M., Marano, M.A., Fischer, E., Calvano, S.E., Fong, Y., Moldawer, L.L. & Lowry, S.F., (1993). Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol*, 150 (5), 1999-2006.

Bauer, M.E., Vedhara, K., Perks, P., Wilcock, G.K., Lightman, S.L. & Shanks, N., (2000). Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol*, 103 (1), 84-92.

Beck, S.G., List, T.J. & Choi, K.C., (1994). Long- and short-term administration of corticosterone alters CA1 hippocampal neuronal properties. *Neuroendocrinology*, 60 (3), 261-272.

Beckwith, B.E., Petros, T.V., Scaglione, C. & Nelson, J., (1986). Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiol Behav.*, 36 (2), 283-286.

Berger, M., Bossert, S., Krieg, J.C., Dirlich, G., Ettmeier, W., Schreiber, W. & von Zerssen, D., (1987). Interindividual differences in the susceptibility of the cortisol system: an important factor for the degree of hypercortisolism in stress situations? *Biol Psychiatry*, 22 (11), 1327-1339.

Bernard, C., (1878). Lecons sur les phenomenones de la vie communs aux animaux et aux vegetaux. Balliere, Paris.

Besedovsky, H.O. & del Rey, A., (2000). The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol*, 59 Suppl 2 II/26-30.

Biondi, M. & Picardi, A., (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychother Psychosom*, 68 (3), 114-150.

Bolanos, S.H., Khan, D.A., Hanczyc, M., Bauer, M.S., Dhanani, N. & Brown, E.S., (2004). Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and

in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92 (5), 500-505.

Born, J., Hitzler, V., Pietrowsky, R., Pauschinger, P. & Fehm, H.L., (1988). Influences of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology*, 20 (3), 145-151.

Born, J., Kern, W., Fehm-Wolfsdorf, G. & Fehm, H.L., (1987). Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potentials. *Psychophysiology*, 24 (3), 286-292.

Bremner, J.D., Elzinga, B., Schmahl, C. & Vermetten, E., (2008). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res*, 167 171-186.

Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Adil, J., Khan, S., Nazeer, A., Afzal, N., McGlashan, T., Elzinga, B., Anderson, G.M., Heninger, G., Southwick, S.M. & Charney, D.S., (2003). Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (6), 733-750.

Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Afzal, N., Nazeer, A., Newcomer, J.W. & Charney, D.S., (2004a). Effects of dexamethasone on declarative memory function in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.*, 129 (1), 1-10.

Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G., Newcomer, J.W. & Charney, D.S., (2004b). Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biol.Psychiatry*, 55 (8), 811-815.

Brindley, D.N. & Rolland, Y., (1989). Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*, 77 (5), 453-461.

Brinks, V., van der Mark, M.H., de Kloet, E.R. & Oitzl, M.S., (2007). Differential MR/GR activation in mice results in emotional states beneficial or impairing for cognition. *Neural Plast*, 2007, 90163.

Brooks, J.E., Herbert, M., Walder, C.P., Selby, C. & Jeffcoate, W.J., (1986). Prolactin and stress: some endocrine correlates of pre-operative anxiety. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 24 (6), 653-656.

Brown, E.S., D, J.W., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D.A., Hanczyc, M., Rush, A.J., Fleckenstein, J., Babcock, E. & Cullum, C.M., (2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*, 55 (5), 538-545.

Brown, E.S., Khan, D.A. & Nejtek, V.A., (1999). The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann.Allergy Asthma Immunol.*, 83 (6 Pt 1), 495-503.

Brown, E.S. & Suppes, T., (1998). Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv.Rev.Psychiatry*, 5 (5), 239-246.

Brown, E.S., Suppes, T., Khan, D.A. & Carmody, T.J., 3rd, (2002). Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*, 22 (1), 55-61.

Brown, E.S., Vera, E., Frol, A.B., Woolston, D.J. & Johnson, B., (2007). Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *J Affect Disord*, 99 (1-3), 279-283.

Brown, L.L., Tomarken, A.J., Orth, D.N., Loosen, P.T., Kalin, N.H. & Davidson, R.J., (1996). Individual differences in repressive-defensiveness predict basal salivary cortisol levels. *J Pers Soc Psychol*, 70 (2), 362-371.

Bryan, R.M., Jr., (1990). Cerebral blood flow and energy metabolism during stress. *Am J Physiol*, 259 (2 Pt 2), H269-280.

Buchanan, T.W., al'Absi, M. & Lovallo, W.R., (1999). Cortisol fluctuates with increases and decreases in negative affect. *Psychoneuroendocrinology*, 24 (2), 227-241.

Buchanan, T.W. & Lovallo, W.R., (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26 (3), 307-317.

Buchanan, T.W., Tranel, D. & Adolphs, R., (2006). Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learn Mem*, 13 (3), 382-387.

Buchanan, T.W., Tranel, D. & Kirschbaum, C., (2009). Hippocampal damage abolishes the cortisol response to psychosocial stress in humans. *Horm Behav*.

Buckingham, J.C., (2006). Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol*, 147 Suppl 1, S258-268.

Bullinger, M., Naber, D., Pickar, D., Cohen, R.M., Kalin, N.H., Pert, A. & Bunney, W.E., Jr., (1984). Endocrine effects of the cold pressor test: relationships to subjective pain appraisal and coping. *Psychiatry Res*, 12 (3), 227-233.

Burke, C.W., (1985). Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*, 14 (4), 947-976.

Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Hollig, H., Morschhauser, E. & Hellhammer, D., (2002). Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (9), 4245-4251.

Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W. & Hellhammer, D., (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosom Med*, 59 (4), 419-426.

Buss, C., Wolf, O.T., Witt, J. & Hellhammer, D.H., (2004). Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology*, 29 (8), 1093-1096.

Cahill, L., Haier, R.J., Fallon, J., Alkire, M.T., Tang, C., Keator, D., Wu, J. & McGaugh, J.L., (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 93 (15), 8016-8021.

Cahill, L. & McGaugh, J.L., (1991). NMDA-induced lesions of the amygdaloid complex block the retention-enhancing effect of posttraining epinephrine. *Psychobiology*, 19 (3), 206-210.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G.M., (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 161 (4), 598-607.

Cannon, W., (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.*, 9 399-431.

Cannon, W.B., (1935). Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci*, 189, 1 - 14.

Carnethon, M.R., Liao, D., Evans, G.W., Cascio, W.E., Chambless, L.E. & Heiss, G., (2002). Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J*, 143 (5), 808-813.

Carrasco, G.A. & Van de Kar, L.D., (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur.J.Pharmacol.*, 463 (1-3), 235-272.

Carrasco, J.L., Diaz-Marsa, M., Pastrana, J.I., Molina, R., Brotons, L., Lopez-Ibor, M.I. & Lopez-Ibor, J.J., (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in borderline personality disorder without post-traumatic features. *Br J Psychiatry*, 190, 357-358.

Carroll, D., Phillips, A.C., Ring, C., Der, G. & Hunt, K., (2005). Life events and hemodynamic stress reactivity in the middle-aged and elderly. *Psychophysiology*, 42 (3), 269-276.

Caudell, K.A. & Gallucci, B.B., (1995). Neuroendocrine and immunological responses of women to stress. *West J Nurs Res*, 17 (6), 672-692.

Chida, Y. & Hamer, M., (2008). Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychol Bull*, 134 (6), 829-885.

Childs, E., Vicini, L.M. & De Wit, H., (2006). Responses to the Trier Social Stress Test (TSST) in single versus grouped participants. *Psychophysiology*, 43 (4), 366-371.

Chrousos, G.P., (1998a). Stress as a medical and scientific idea and its implications. *Adv Pharmacol*, 42 552-556.

Chrousos, G.P., (1998b). Ultradian, circadian, and stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity--a dynamic digital-to-analog modulation. *Endocrinology*, 139 (2), 437-440.

Cohen, J., (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. LEA, New York, N.Y. .

Cohen, S., Janicki-Deverts, D. & Miller, G.E., (2007). Psychological stress and disease. *Jama*, 298 (14), 1685-1687.

Conrad, C.D., Galea, L.A., Kuroda, Y. & McEwen, B.S., (1996). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav.Neurosci.*, 110 (6), 1321-1334.

Conrad, C.D., LeDoux, J.E., Magarinos, A.M. & McEwen, B.S., (1999). Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav.Neurosci.*, 113 (5), 902-913.

Conrad, C.D., Lupien, S.J. & McEwen, B.S., (1999). Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiol Learn Mem*, 72 (1), 39-46.

Dalbert, C., (1992). Subjektives Wohlbefinden junger Erwachsener: Theoretische und empirische Analysen der Struktur und Stabilität. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 13 (4), 207-220.

de Kloet, E.R., (2003). Hormones, brain and stress. *Endocr.Regul.*, 37 (2), 51-68.

de Kloet, E.R., (2008). About stress hormones and resilience to psychopathology. *J Neuroendocrinol*, 20 (6), 885-892.

de Kloet, E.R., Joels, M. & Holsboer, F., (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat.Rev.Neurosci.*, 6 (6), 463-475.

de Kloet, E.R., Karst, H. & Joels, M., (2008). Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Front Neuroendocrinol*, 29 (2), 268-272.

De Kloet, E.R., Oitzl, M.S. & Joels, M., (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.*, 22 (10), 422-426.

De Kloet, E.R., Ratka, A., Reul, J.M., Sutanto, W. & Van Eekelen, J.A., (1987). Corticosteroid receptor types in brain: regulation and putative function. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 512, 351-361.

de Kloet, E.R., Van Acker, S.A., Sibug, R.M., Oitzl, M.S., Meijer, O.C., Rahmouni, K. & de Jong, W., (2000). Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney Int*, 57 (4), 1329-1336.

De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S. & Joels, M., (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr.Rev.*, 19 (3), 269-301.

de Quervain, D.J., (2008). Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Prog.Brain Res.*, 167, 239-247.

de Quervain, D.J., Aerni, A. & Roozendaal, B., (2007). Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *Am.J.Psychiatry.*, 164 (6), 967-969.

de Quervain, D.J., Henke, K., Aerni, A., Treyer, V., McGaugh, J.L., Berthold, T., Nitsch, R.M., Buck, A., Roozendaal, B. & Hock, C., (2003). Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur.J.Neurosci.*, 17 (6), 1296-1302.

de Quervain, D.J., Roozendaal, B. & McGaugh, J.L., (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394 (6695), 787-790.

de Quervain, D.J., Roozendaal, B., Nitsch, R.M., McGaugh, J.L. & Hock, C., (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat.Neurosci.*, 3 (4), 313-314.

Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N.K., Engert, V., Lupien, S.J. & Pruessner, J.C., (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J.Psychiatry Neurosci.*, 30 (5), 319-325.

Deinzer, R., Kirschbaum, C., Gresele, C. & Hellhammer, D.H., (1997). Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiol Behav*, 61 (4), 507-511.

Delahanty, D.L., Raimonde, A.J. & Spoonster, E., (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry*, 48 (9), 940-947.

Deuster, P.A., Singh, A., Hofmann, A., Moses, F.M. & Chrousos, G.C., (1992). Hormonal responses to ingesting water or a carbohydrate beverage during a 2 h run. *Med Sci Sports Exerc*, 24 (1), 72-79.

Dhabhar, F.S. & McEwen, B.S., (1996). Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol*, 156 (7), 2608-2615.

Dhabhar, F.S. & McEwen, B.S., (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun*, 11 (4), 286-306.

Dhabhar, F.S. & McEwen, B.S., (1999). Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (3), 1059-1064.

Dhabhar, F.S., Miller, A.H., McEwen, B.S. & Spencer, R.L., (1996). Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J Immunol*, 157 (4), 1638-1644.

Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K.C. & Tasker, J.G., (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci*, 23 (12), 4850-4857.

Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M. & Rose, G.M., (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2 (4), 421-430.

Diamond, D.M., Park, C.R., Heman, K.L. & Rose, G.M., (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, 9 (5), 542-552.

Dickerson, S.S. & Kemeny, M.E., (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull.*, 130 (3), 355-391.

Dickerson, S.S., Mycek, P.J. & Zaldivar, F., (2008). Negative social evaluation, but not mere social presence, elicts cortisol responses to a laboratory stressor task. *Health Psychology*, 27 (1), 116-121.

Dimsdale, J.E., (1984). Generalizing from laboratory studies to field studies of human stress physiology. *Psychosom.Med.*, 46 (5), 463-469.

Domes, G., Heinrichs, M., Reichwald, U. & Hautzinger, M., (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: high responders exhibit enhanced declarative memory performance. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (7), 843-853.

Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., Reichwald, U. & Hautzinger, M., (2004a). Acute stress impairs recognition for positive words--association with stress-induced cortisol secretion. *Stress*, 7 (3), 173-181.

Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., Reichwald, U. & Hautzinger, M., (2004b). Acute stress impairs recognition for positive words--association with stress-induced cortisol secretion. *Stress.*, 7 (3), 173-181.

Domes, G., Rothfischer, J., Reichwald, U. & Hautzinger, M., (2005). Inverted-U function between salivary cortisol and retrieval of verbal memory after hydrocortisone treatment. *Behav.Neurosci.*, 119 (2), 512-517.

Drevets, W.C., (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 420-444.

Duclos, M., Corcuff, J.B., Arsac, L., Moreau-Gaudry, F., Rashedi, M., Roger, P., Tabarin, A. & Manier, G., (1998). Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48 (4), 493-501.

Duncko, R., Cornwell, B., Cui, L., Merikangas, K.R. & Grillon, C., (2007). Acute exposure to stress improves performance in trace eyeblink conditioning and spatial learning tasks in healthy men. *Learn Mem*, 14 (5), 329-335.

Dunn, A.J., Swiergiel, A.H. & Palamarchouk, V., (2004). Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Ann N Y Acad Sci*, 1018 25-34.

Duval, S. & Wicklund, R.A., (1972). A theory of objective self awareness. Academic Press, New York.

Edwards, C.R., Stewart, P.M., Burt, D., Brett, L., McIntyre, M.A., Sutanto, W.S., de Kloet, E.R. & Monder, C., (1988). Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*, 2 (8618), 986-989.

Eisenhofer, G., Lambie, D.G. & Johnson, R.H., (1985). Beta-adrenoceptor responsiveness and plasma catecholamines as determinants of cardiovascular reactivity to mental stress. *Clin Sci (Lond)*, 69 (4), 483-492.

Eldridge, L.L., Knowlton, B.J., Furmanski, C.S., Bookheimer, S.Y. & Engel, S.A., (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat Neurosci*, 3 (11), 1149-1152.

Elenkov, I.J. & Chrousos, G.P., (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 966, 290-303.

Elenkov, I.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P. & Vizi, E.S., (2000). The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*, 52 (4), 595-638.

Elzinga, B.M., Schmahl, C.G., Vermetten, E., van Dyck, R. & Bremner, J.D., (2003). Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 28 (9), 1656-1665.

Faragher, E.B., Cass, M. & Cooper, C.L., (2005). The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 62 (2), 105-112.

Fava, G.A., Sonino, N. & Morphy, M.A., (1987). Major depression associated with endocrine disease. *Psychiatr.Dev*, 5 (4), 321-348.

Fehm-Wolfsdorf, G. & Nagel, D., (1996). Differential effects of glucocorticoids on human auditory perception. *Biol Psychol*, 42 (1-2), 117-130.

Fehm-Wolfsdorf, G., Reutter, K., Zenz, H., Born, J. & Lorenz, H., (1993a). Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? *Journal of Psychophysiology*, 7 (1), 65-72.

Fehm-Wolfsdorf, G., Scheible, E., Zenz, H., Born, J. & Fehm, H.L., (1989). Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*, 14 (6), 433-440.

Fehm-Wolfsdorf, G., Soherr, U., Arndt, R., Kern, W., Fehm, H.L. & Nagel, D., (1993b). Auditory reflex thresholds elevated by stress-induced cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 18 (8), 579-589.

Fell, D., Derbyshire, D.R., Maile, C.J., Larsson, I.M., Ellis, R., Achola, K.J. & Smith, G., (1985). Measurement of plasma catecholamine concentrations. An assessment of anxiety. *Br J Anaesth*, 57 (8), 770-774.

Fichera, L.V. & Andreassi, J.L., (2000). Cardiovascular reactivity during public speaking as a function of personality variables. *Int J Psychophysiol*, 37 (3), 267-273.

Filaire, E., Alix, D., Ferrand, C. & Verger, M., (2009). Psychophysiological stress in tennis players during the first single match of a tournament. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (1), 150-157.

Flood, J.F., Vidal, D., Bennett, E.L., Orme, A.E., Vasquez, S. & Jarvik, M.E., (1978). Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacol Biochem Behav*, 8 (1), 81-87.

Frankenhaeuser, M., Lundberg, U. & Forsman, L., (1980). Dissociation between sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal responses to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between type A and type B males and females. *Biol Psychol*, 10 (2), 79-91.

Frankenhaeuser, M., von Wright, M.R., Collins, A., von Wright, J., Sedvall, G. & Swahn, C.G., (1978). Sex differences in psychoneuroendocrine reactions to examination stress. *Psychosom Med*, 40 (4), 334-343.

Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J. & Hellhammer, D.H., (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.*, 30 (10), 1010-1016.

Fuchs, E., (2005). Social stress in tree shrews as an animal model of depression: an example of a behavioral model of a CNS disorder. *CNS Spectr*, 10 (3), 182-190.

Fuchs, E., Flugge, G., Ohl, F., Lucassen, P., Vollmann-Honsdorf, G.K. & Michaelis, T., (2001). Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav.*, 73 (3), 285-291.

Funder, J.W., (2005). The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev*, 26 (3), 313-321.

Funder, J.W., (2006). Minireview: aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology*, 147 (12), 5564-5567.

Funder, J.W., Pearce, P.T., Smith, R. & Smith, A.I., (1988). Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*, 242 (4878), 583-585.

Furlan, P.M., DeMartinis, N., Schweizer, E., Rickels, K. & Lucki, I., (2001). Abnormal salivary cortisol levels in social phobic patients in response to acute psychological but not physical stress. *Biol.Psychiatry*, 50 (4), 254-259.

Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U.M. & Ehlert, U., (2005). Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (6), 599-610.

Gerra, G., Zaimovic, A., Franchini, D., Palladino, M., Giucastro, G., Reali, N., Maestri, D., Caccavari, R., Delsignore, R. & Brambilla, F., (1998). Neuroendocrine responses of healthy volunteers to 'techno-music': relationships with personality traits and emotional state. *Int J Psychophysiol*, 28 (1), 99-111.

Gill, J., Vythilingam, M. & Page, G.G., (2008). Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha, and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress*, 21 (6), 530-539.

Gitanjali, B. & Ananth, R., (2003). Effect of acute exposure to loud occupational noise during daytime on the nocturnal sleep architecture, heart rate, and cortisol secretion in healthy volunteers. *J Occup Health*, 45 (3), 146-152.

Glover, D.A. & Poland, R.E., (2002). Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology.*, 27 (7), 805-819.

Gold, P.E. & Van Buskirk, R.B., (1975). Facilitation of time-dependent memory processes with posttrial epinephrine injections. *Behav Biol*, 13 (2), 145-153.

Goldstein, D.S., Eisenhofer, G., Sax, F.L., Keiser, H.R. & Kopin, I.J., (1987). Plasma norepinephrine pharmacokinetics during mental challenge. *Psychosom Med*, 49 (6), 591-605.

Goldstein, D.S. & Kopin, I.J., (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress*, 10 (2), 109-120.

Gould, E., McEwen, B.S., Tanapat, P., Galea, L.A. & Fuchs, E., (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J.Neurosci.*, 17 (7), 2492-2498.

Grammatopoulos, D.K. & Chrousos, G.P., (2002). Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab*, 13 (10), 436-444.

Grawe, K., (2007). Neuropsychotherapy. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwwah, NJ.

Grunfeld, J.P., (1990). Glucocorticoids in blood pressure regulation. *Horm Res*, 34 (3-4), 111-113.

Grunfeld, J.P. & Eloy, L., (1987). Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension*, 10 (6), 608-618.

Haeri, S.L., Mills, P.J., Nelesen, R.A., Berry, C.C., Ziegler, M.G., Dillon, E. & Dimsdale, J.E., (1996). Acute psychologic stress reactivity in blacks versus whites:relationship to psychologic characteristics. *Blood Press Monit*, 1 (1), 27-32.

Hagstrom-Toft, E., Arner, P., Wahrenberg, H., Wennlund, A., Ungerstedt, U. & Bolinder, J., (1993). Adrenergic regulation of human adipose tissue metabolism in situ during mental stress. *J Clin Endocrinol Metab*, 76 (2), 392-398.

Haidan, A., Bornstein, S.R., Glasow, A., Uhlmann, K., Lubke, C. & Ehrhart-Bornstein, M., (1998). Basal steroidogenic activity of adrenocortical cells is increased 10-fold by coculture with chromaffin cells. *Endocrinology*, 139 (2), 772-780.

Haller, J., Mikics, E. & Makara, G.B., (2008). The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Front Neuroendocrinol*, 29 (2), 273-291.

Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K. & Charney, D.S., (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 (10), 1765-1781.

Hautzinger, M., (2003). Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen. Beltz, Weinheim.

Hedges, L.V. & Olkin, I., (1985). Statistical Methods for Meta-analysis. Academic Press, Inc., Orlando, FL.

Heim, C., Newport, D.J., Heit, S., Graham, Y.P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H. & Nemeroff, C.B., (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama*, 284 (5), 592-597.

Hellhammer, D.H., Wust, S. & Kudielka, B.M., (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (2), 163-171.

Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H. & Polley, H.F., (1949). Adrenocortical Hormone in Arthritis : Preliminary Report. *Ann Rheum Dis*, 8 (2), 97-104.

Henkin, R.I. & Bartter, F.C., (1966). Studies on olfactory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J Clin Invest*, 45 (10), 1631-1639.

Henkin, R.I. & Daly, R.L., (1968). Auditory detection and perception in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: effect of adrenal cortical steroids. *J Clin Invest*, 47 (6), 1269-1280.

Henkin, R.I., Gill, J.R. & Bartter, F.C., (1963). Studies on taste thresholds in noral man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J Clin Invest*, 42 (5), 727-735.

Henkin, R.I., McGlone, R.E., Daly, R. & Bartter, F.C., (1967). Studies on auditory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids. *J Clin Invest*, 46 (3), 429-435.

Hennig, J., Friebe, J., Ryl, I., Kramer, B., Bottcher, J. & Netter, P., (2000). Upright posture influences salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 25 (1), 69-83.

Henry, J.P., (1992). Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*, 27 (1), 66-83.

Herbert, J., Goodyer, I.M., Grossman, A.B., Hastings, M.H., de Kloet, E.R., Lightman, S.L., Lupien, S.J., Roozendaal, B. & Seckl, J.R., (2006). Do corticosteroids damage the brain? *J.Neuroendocrinol.*, 18 (6), 393-411.

Hermanussen, M., Jensen, F., Hirsch, N., Friedel, K., Kroger, B., Lang, R., Just, S., Ulmer, J., Schaff, M., Ahnert, P. & et al., (1995). Acute and chronic effects of winter swimming on LH, FSH, prolactin, growth hormone, TSH, cortisol, serum glucose and insulin. *Arctic Med Res*, 54 (1), 45-51.

Hertel, P.T. & Mahan, A., (2008). Depression-related differences in learning and forgetting responses to unrelated cues. *Acta Psychol (Amst)*, 127 (3), 636-644.

Hesen, W. & Joels, M., (1993). Modulation of carbachol responsiveness in rat CA1 pyramidal neurons by corticosteroid hormones. *Brain Res*, 627 (1), 159-167.

Het, S., Ramlow, G. & Wolf, O.T., (2005). A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (8), 771-784.

Het, S., Rohleder, N., Schoofs, D., Kirschbaum, C. & Wolf, O.T., (2009). Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test' *Psychoneuroendocrinology*, (in press).

Het, S. & Wolf, O.T., (2007). Mood changes in response to psychosocial stress in healthy young women - Effects of pretreatment with cortisol. *Behav.Neurosci.*, 121 (1), 11-20.

Heuser, I., Yassouridis, A. & Holsboer, F., (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 28 (4), 341-356.

Hodel, A., (2001). Effects of glucocorticoids on adrenal chromaffin cells. *J Neuroendocrinol*, 13 (2), 216-220.

Holmes, C.L., Landry, D.W. & Granton, J.T., (2003). Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care*, 7 (6), 427-434.

Horner, H.C., Packan, D.R. & Sapolsky, R.M., (1990). Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology*, 52 (1), 57-64.

Hubert, W. & Jong-Meyer, R., (1991). Autonomic, neuroendocrine, and subjective responses to emotion-inducing film stimuli. *Int.J Psychophysiol.*, 11 (2), 131-140.

Ikegaya, Y., Saito, H. & Abe, K., (1995a). High-frequency stimulation of the basolateral amygdala facilitates the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Neurosci Res*, 22 (2), 203-207.

Ikegaya, Y., Saito, H. & Abe, K., (1995b). Requirement of basolateral amygdala neuron activity for the induction of long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *Brain Res*, 671 (2), 351-354.

Jacobson, L., (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*, 34 (2), 271-292, vii.

Jacobson, L. & Sapolsky, R., (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, 12 (2), 118-134.

Jänig, W., (1997). Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt, R.F., Thewes, G. (Eds.), *Physiologie des Menschen*, 27 ed. Springer, Berlin.

Joels, M. & de Kloet, E.R., (1989). Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science*, 245 (4925), 1502-1505.

Joels, M. & de Kloet, E.R., (1992). Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci*, 15 (1), 25-30.

Joels, M., Karst, H., DeRijk, R. & de Kloet, E.R., (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.*, 31 (1), 1-7.

Joels, M. & Krugers, H.J., (2007). LTP after Stress: Up or Down? *Neural Plasticity*, 2007.

Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M.S. & Krugers, H.J., (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci.*, 10 (4), 152-158.

Jones, M.T., Hillhouse, E.W. & Burden, J.L., (1977). Dynamics and mechanics of corticosteroid feedback at the hypothalamus and anterior pituitary gland. *J Endocrinol*, 73 (3), 405-417.

Kadekaro, M., Ito, M. & Gross, P.M., (1988). Local cerebral glucose utilization is increased in acutely adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology*, 47 (4), 329-334.

Kalin, N.H., Shelton, S.E. & Davidson, R.J., (2000). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone levels are elevated in monkeys with patterns of brain activity associated with fearful temperament. *Biol Psychiatry*, 47 (7), 579-585.

Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schutz, G. & Joels, M., (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (52), 19204-19207.

Kaushik, M.L. & Sharma, R.C., (2003). Addison's disease presenting as depression. *Indian J Med.Sci.*, 57 (6), 249-251.

Keddie, K.M., (1977). Pathological mourning after the death of a domestic pet. *Br J Psychiatry*, 131, 21-25.

Keller-Wood, M.E. & Dallman, M.F., (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*, 5 (1), 1-24.

Kelly, C.B. & Cooper, S.J., (1998). Plasma norepinephrine response to a cold pressor test in subtypes of depressive illness. *Psychiatry Res*, 81 (1), 39-50.

Kern, S., Oakes, T.R., Stone, C.K., McAuliff, E.M., Kirschbaum, C. & Davidson, R.J., (2008). Glucose metabolic changes in the prefrontal cortex are associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (4), 517-529.

Kim, J.J., Lee, H.J., Han, J.S. & Packard, M.G., (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J.Neurosci.*, 21 (14), 5222-5228.

Kirschbaum, C., Gonzalez Bono, E., Rohleder, N., Gessner, C., Pirke, K.M., Salvador, A. & Hellhammer, D.H., (1997). Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (4), 1101-1105.

Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H., (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22 (3), 150-169.

Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H., (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In: Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H. (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie - Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Hogrefe Verlag, Göttingen.

Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C. & Hellhammer, D.H., (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom.Med.*, 61 (2), 154-162.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M. & Hellhammer, D.H., (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28 (1-2), 76-81.

Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W. & Hellhammer, D.H., (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.*, 58 (17), 1475-1483.

Kirschbaum, C., Wust, S. & Hellhammer, D., (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med*, 54 (6), 648-657.

Kitraki, E., Kremmyda, O., Youlatos, D., Alexis, M.N. & Kittas, C., (2004). Gender-dependent alterations in corticosteroid receptor status and spatial performance following 21 days of restraint stress. *Neuroscience.*, 125 (1), 47-55.

Kivlighan, K.T. & Granger, D.A., (2006). Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (6), 703-714.

Kivlighan, K.T., Granger, D.A. & Booth, A., (2005). Gender differences in testosterone and cortisol response to competition. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (1), 58-71.

Kopell, B.S., Wittner, W.K., Lunde, D., Warrick, G. & Edwards, D., (1970). Cortisol effects on averaged evoked potentials, alpha-rhythm, time estimation, and two-flash fusion threshold. *Psychosom Med*, 32 (1), 39-49.

Korte, S.M., (2001). Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 25 (2), 117-142.

Korte, S.M., de Boer, S.F., de Kloet, E.R. & Bohus, B., (1995). Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology*, 20 (4), 385-394.

Krakoff, L.R., (1988). Glucocorticoid excess syndromes causing hypertension. *Cardiol Clin*, 6 (4), 537-545.

Krauth, J., 2000. Experimental Design. A Handbook and Dictonary for Medical and Behavioral Research. Elsevier, Amsterdam, NL.

Kross, E., Davidson, M., Weber, J. & Ochsner, K., (2009). Coping with emotions past: the neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. *Biol Psychiatry*, 65 (5), 361-366.

Kudielka, B.M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C., (2004a). Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: the impact of age and gender. *Int.J.Behav.Med.*, 11 (2), 116-121.

Kudielka, B.M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C., (2004b). HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 29 (1), 83-98.

Kudielka, B.M., Hellhammer, D.H. & Wust, S., (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (1), 2-18.

Kudielka, B.M. & Kirschbaum, C., (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*, 69 (1), 113-132.

Kudielka, B.M., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C., (2004c). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29 (8), 983-992.

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

Kuhlmann, S., Piel, M. & Wolf, O.T., (2005b). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *J Neurosci*, 25 (11), 2977-2982.

Kuhlmann, S. & Wolf, O.T., (2005). Cortisol and memory retrieval in women: influence of menstrual cycle and oral contraceptives. *Psychopharmacology (Berl)*, 183 (1), 65-71.

Kuhlmann, S. & Wolf, O.T., (2006a). A non-arousing test situation abolishes the impairing effects of cortisol on delayed memory retrieval in healthy women. *Neurosci Lett*, 399 (3), 268-272.

Kuhlmann, S. & Wolf, O.T., (2006b). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci*, 120 (1), 217-223.

Lake, C.R., (1979). Relationship of sympathetic nervous system tone and blood pressure. *Nephron*, 23 (2-3), 84-90.

Landfield, P.W., Baskin, R.K. & Pitler, T.A., (1981). Brain aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science*, 214 (4520), 581-584.

Landgraf, R., (2005). Neuropeptides in anxiety modulation. *Handb Exp Pharmacol* (169), 335-369.

Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N., (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. University of Florida, Gainesville FL: Center for Research in Psychophysiology.

Lang, P.J. & Davis, M., (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res*, 156, 3-29.

Lazarus, R.S. & Folkman, S., (1984). Stress, Appraisal, and Coping. Springer Publishing Company, New York.

LeBlanc, J., Cote, J., Jobin, M. & Labrie, A., (1979). Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. *J.Appl.Physiol*, 47 (6), 1207-1211.

LeDoux, J., (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol.Neurobiol.*, 23 (4-5), 727-738.

Lehnert, H., Schulz, C. & Hiemke, C., (1999). Neuroendokrine Kontrolle des autonomen Nervensystems. In: Kirschbaum, C., D.H., H. (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Hogrefe, Göttingen.

Lentjes, E.G., Griep, E.N., Boersma, J.W., Romijn, F.P. & de Kloet, E.R., (1997). Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (8), 603-614.

Leppanen, J.M., (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19 (1), 34-39.

Levin, S. & Ursin, H., (1991). What is stress? . In: Brown, M.R., Koob, G.F., Rivier, C. (Eds.), *Stress-Neurobiology and Neuroendocrinology*. Marcel Dekker Inc., New York.

Liang, K.C., Juler, R.G. & McGaugh, J.L., (1986). Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res*, 368 (1), 125-133.

Liang, K.C. & McGaugh, J.L., (1983). Lesions of the stria terminalis attenuate the enhancing effect of post-training epinephrine on retention of an inhibitory avoidance response. *Behav Brain Res*, 9 (1), 49-58.

Liang, K.C., McGaugh, J.L. & Yao, H.Y., (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Res*, 508 (2), 225-233.

Lindheim, S.R., Legro, R.S., Bernstein, L., Stanczyk, F.Z., Vijod, M.A., Presser, S.C. & Lobo, R.A., (1992). Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *Am J Obstet Gynecol*, 167 (6), 1831-1836.

Ling, M.H., Perry, P.J. & Tsuang, M.T., (1981). Side effects of corticosteroid therapy. Psychiatric aspects. *Arch.Gen.Psychiatry*, 38 (4), 471-477.

Liu, D.H., Su, Y.P., Zhang, W., Lou, S.F., Ran, X.Z., Gao, J.S. & Cheng, T.M., (2002). Downregulation of glucocorticoid receptors of liver cytosols and the role of the inflammatory cytokines in pathological stress in scalded rats. *Burns*, 28 (4), 315-320.

Loft, P., Thomas, M.G., Petrie, K.J., Booth, R.J., Miles, J. & Vedhara, K., (2007). Examination stress results in altered cardiovascular responses to acute challenge and lower cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 32 (4), 367-375.

Lowy, M.T., (1991). Corticosterone regulation of brain and lymphoid corticosteroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 39 (2), 147-154.

Luethi, M., Meier, B. & Sandi, C., (2009). Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Front Behav Neurosci*, 2 (5), 1-9.

Luger, A., Deuster, P.A., Kyle, S.B., Gallucci, W.T., Montgomery, L.C., Gold, P.W., Loriaux, D.L. & Chrousos, G.P., (1987). Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med*, 316 (21), 1309-1315.

Luine, V., Martinez, C., Villegas, M., Magarinos, A.M. & McEwen, B.S., (1996). Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav.*, 59 (1), 27-32.

Lundberg, I.E., Grundtman, C., Larsson, E. & Klareskog, L., (2004). Corticosteroids--from an idea to clinical use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 18 (1), 7-19.

Lundberg, U. & Frankenhaeuser, M., (1980). Pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal correlates of distress and effort. *J Psychosom Res*, 24 (3-4), 125-130.

Lundberg, U., Melin, B., Fredrikson, M., Tuomisto, M. & Frankenhaeuser, M., (1990). Comparison of neuroendocrine measurements under laboratory and naturalistic conditions. *Pharmacol Biochem Behav*, 37 (4), 697-702.

Lundstrom, S. & Furst, C.J., (2003). Symptoms in advanced cancer: relationship to endogenous cortisol levels. *Palliat Med*, 17 (6), 503-508.

Lupien, S., Lecours, A.R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R.L., Meaney, M.J. & Nair, N.P., (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging*, 17 (1), 95-105.

Lupien, S.J., de Leon, M., De Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P., Thakur, M., McEwen, B.S., Hauger, R.L. & Meaney, M.J., (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat.Neurosci.*, 1 (1), 69-73.

Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. & Tu, M.T., (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (3), 225-242.

Lupien, S.J., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P., Hauger, R.L., McEwen, B.S. & Meaney, M.J., (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 82 (7), 2070-2075.

Lupien, S.J., Gillin, C.J. & Hauger, R.L., (1999a). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav.Neurosci.*, 113 (3), 420-430.

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

Lupien, S.J., Nair, N.P., Briere, S., Maheu, F., Tu, M.T., Lemay, M., McEwen, B.S. & Meaney, M.J., (1999b). Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev.Neurosci.*, 10 (2), 117-139.

Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Briere, S., Menard, C., Ng Ying Kin, N.M. & Nair, N.P., (2002a). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (3), 401-416.

Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Briere, S., Ng Ying Kin, N.M., Meaney, M.J. & Nair, N.P., (2002b). Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 87 (8), 3798-3807.

MacLullich, A.M., Deary, I.J., Starr, J.M., Ferguson, K.J., Wardlaw, J.M. & Seckl, J.R., (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (5), 505-515.

Magarinos, A.M., Deslandes, A. & McEwen, B.S., (1999). Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol*, 371 (2-3), 113-122.

Maheu, F.S., Collicutt, P., Kornik, R., Moszkowski, R. & Lupien, S.J., (2005). The perfect time to be stressed: a differential modulation of human memory by stress applied in the morning or in the afternoon. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 29 (8), 1281-1288.

Martel, F.L., Hayward, C., Lyons, D.M., Sanborn, K., Varady, S. & Schatzberg, A.F., (1999). Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. *Depress.Anxiety.*, 10 (1), 25-27.

Mason, J.W., (1968a). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom.Med.*, 30 (5), Suppl: 576-607.

Mason, J.W., (1968b). A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom.Med.*, 30 (5), Suppl: 631-653.

Mason, J.W., Giller, E.L., Kosten, T.R. & Harkness, L., (1988). Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 176 (8), 498-502.

Mason, J.W., Hartley, L.H., Kotchen, T.A., Mougey, E.H., Ricketts, P.T. & Jones, L.G., (1973). Plasma cortisol and norepinephrine responses in anticipation of muscular exercise. *Psychosom Med*, 35 (5), 406-414.

Mason, J.W., Wang, S., Yehuda, R., Lubin, H., Johnson, D., Bremner, J.D., Charney, D. & Southwick, S., (2002). Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program. *Psychosom Med*, 64 (2), 238-246.

Matt, G.E. & Cook, T.D., (1994). Threats to the Validity of Research Syntheses. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), *The Handbook of Research Syntheses*. Russell Sage Foundation, New York, NY, pp. 503-520.

McCleery, J.M., Bhagwagar, Z., Smith, K.A., Goodwin, G.M. & Cowen, P.J., (2000). Modelling a loss event: effect of imagined bereavement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychol Med.*, 30 (1), 219-223.

McEwen, B.S., (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338 (3), 171-179.

McEwen, B.S., (1998b). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.

McEwen, B.S. & Sapolsky, R.M., (1995). Stress and cognitive function. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 5 (2), 205-216.

McEwen, B.S. & Stellar, E., (1993). Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*, 153 (18), 2093-2101.

McGaugh, J.L., Cahill, L. & Roozendaal, B., (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 93 (24), 13508.

McIntyre, C.K., Power, A.E., Roozendaal, B. & McGaugh, J.L., (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 273-293.

McRae, A.L., Saladin, M.E., Brady, K.T., Upadhyaya, H., Back, S.E. & Timmerman, M.A., (2006). Stress reactivity: biological and subjective responses to the cold pressor and Trier Social stressors. *Hum.Psychopharmacol.*, 21 (6), 377-385.

Meewisse, M.L., Reitsma, J.B., de Vries, G.J., Gersons, B.P. & Olff, M., (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191, 387-392.

Miller, D.B. & O'Callaghan, J.P., (2005). Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res Rev*, 4 (2), 123-140.

Mühlen, K.a.d. & Ockenfels, H., (1968). Morphological changes in the diencephalon and the telencephalon after disturbance of the regulatory circuit adenohypophysis-adrenal cortex. I. Results in guinea pigs after administration of natural and synthetic ACTH. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 85 (1), 124-144.

Munck, A., Guyre, P.M. & Holbrook, N.J., (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, 5 (1), 25-44.

Munro, C.A., Oswald, L.M., Weerts, E.M., McCaul, M.E. & Wand, G.S., (2005). Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 29 (7), 1133-1138.

Murali, R. & Chen, E., (2005). Exposure to violence and cardiovascular and neuroendocrine measures in adolescents. *Ann Behav Med*, 30 (2), 155-163.

Murphy, B.E., (1997). Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 22 Suppl 1, S125-132.

Nater, U.M., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M.M. & Ehlert, U., (2006a). Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity - associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (1), 49-58.

Nater, U.M., Moor, C., Okere, U., Stallkamp, R., Martin, M., Ehlert, U. & Kliegel, M., (2007). Performance on a declarative memory task is better in high than low cortisol responders to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 32 (6), 758-763.

Nater, U.M., Okere, U., Stallkamp, R., Moor, C., Ehlert, U. & Kliegel, M., (2006b). Psychosocial stress enhances time-based prospective memory in healthy young men. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 86 (3), 344-348.

Nater, U.M. & Rohleder, N., (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (4), 486-496.

Nater, U.M., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C. & Ehlert, U., (2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol*, 55 (3), 333-342.

Nausheen, B., Gidron, Y., Gregg, A., Tissarchondou, H.S. & Peveler, R., (2007). Loneliness, social support and cardiovascular reactivity to laboratory stress. *Stress*, 10 (1), 37-44.

Nemeroff, C.B. & Vale, W.W., (2005). The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J.Clin.Psychiatry*, 66, Suppl 7 5-13.

Norman, A.W. & Litwack, G., (1997). Hormones, 2 ed. Academic Press, San Diego.

O`Brien, D.M.A., (2001). Morphology of the adrenal cortex and medualla. In: Becker, K.L. (Ed.), *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* , 3 ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York.

O'Connor, P.J. & Corrigan, D.L., (1987). Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc*, 19 (3), 224-228.

Ochsner, K.N. & Gross, J.J., (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9 (5), 242-249.

Ockenfels, M.C., Porter, L., Smyth, J., Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H. & Stone, A.A., (1995). Effect of chronic stress associated with unemployment on salivary cortisol: overall cortisol levels, diurnal rhythm, and acute stress reactivity. *Psychosom Med*, 57 (5), 460-467.

Oei, N.Y., Everaerd, W.T., Elzinga, B.M., van Well, S. & Bermond, B., (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress*, 9 (3), 133-141.

Ohl, F. & Fuchs, E., (1998). Memory performance in tree shrews: effects of stressful experiences. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 23 (2), 319-323.

Oishi, K., Kamimura, M., Nigorikawa, T., Nakamiya, T., Williams, R.E. & Horvath, S.M., (1999). Individual differences in physiological responses and type A behavior pattern. *Appl Human Sci*, 18 (3), 101-108.

Oitzl, M.S. & De Kloet, E.R., (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behav.Neurosci.*, 106 (1), 62-71.

Oitzl, M.S., Fluttert, M. & De Kloet, E.R., (1998). Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res.*, 797 (1), 159-162.

Olijslagers, J.E., de Kloet, E.R., Elgersma, Y., van Woerden, G.M., Joels, M. & Karst, H., (2008). Rapid changes in hippocampal CA1 pyramidal cell function via pre- as well as postsynaptic membrane mineralocorticoid receptors. *Eur J Neurosci*, 27 (10), 2542-2550.

Parker, A.J., Wessely, S. & Cleare, A.J., (2001). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med*, 31 (8), 1331-1345.

Parkes, C.M. & Brown, R.J., (1972). Health after bereavement. A controlled study of young Boston widows and widowers. *Psychosom Med*, 34 (5), 449-461.

Pascualy, M., Petrie, E.C., Brodkin, K., Peskind, E.R., Wilkinson, C.W. & Raskind, M.A., (2000). Hypothalamic pituitary adrenocortical and sympathetic nervous system responses to the cold pressor test in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 48 (3), 247-254.

Patel, P.D., Lopez, J.F., Lyons, D.M., Burke, S., Wallace, M. & Schatzberg, A.F., (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J.Psychiatr.Res.*, 34 (6), 383-392.

Pavlides, C., Kimura, A., Magarinos, A.M. & McEwen, B.S., (1994). Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. *Neuroreport*, 5 (18), 2673-2677.

Pavlides, C., Watanabe, Y., Magarinos, A.M. & McEwen, B.S., (1995). Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, 68 (2), 387-394.

Pietrowsky, R., Krug, R., Fehm, H.L. & Born, J., (1992). [The effect of "stress hormones" on emotional sensitivity]. *Z.Exp.Angew.Psychol*, 39 (2), 278-298.

Pilkis, S.J. & Granner, D.K., (1992). Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol*, 54, 885-909.

Pinquart, M. & Sorensen, S., (2003). Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 18 (2), 250-267.

Pitman, R.K. & Orr, S.P., (1990). Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 27 (2), 245-247.

Plihal, W., Krug, R., Pietrowsky, R., Fehm, H.L. & Born, J., (1996). Corticosteroid receptor mediated effects on mood in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 21 (6), 515-523.

Plotsky, P.M., Owens, M.J. & Nemeroff, C.B., (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am*, 21 (2), 293-307.

Polk, D.E., Cohen, S., Doyle, W.J., Skoner, D.P. & Kirschbaum, C., (2005). State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (3), 261-272.

Porter, R.J., Barnett, N.A., Idey, A., McGuckin, E.A. & O'Brien, J.T., (2002). Effects of hydrocortisone administration on cognitive function in the elderly. *J Psychopharmacol*, 16 (1), 65-71.

Pugh, C.R., Tremblay, D., Fleshner, M. & Rudy, J.W., (1997). A selective role for corticosterone in contextual-fear conditioning. *Behav.Neurosci.*, 111 (3), 503-511.

Quirarte, G.L., Roozendaal, B. & McGaugh, J.L., (1997). Glucocorticoid enhancement of memory storage involves noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 94 (25), 14048-14053.

Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J., Stam, F.C., Tilders, F.J. & Swaab, D.F., (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60 (4), 436-444.

Radley, J.J. & Morrison, J.H., (2005). Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res.Rev.*, 4 (2), 271-287.

Rasmusson, A.M., Vythilingam, M. & Morgan, C.A., 3rd, (2003). The neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder: new directions. *CNS.Spectr.*, 8 (9), 651-656, 665-667.

Reus, V.I. & Wolkowitz, O.M., (2001). Antiglucocorticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs*, 10 (10), 1789-1796.

Reuter, M., (2002). Impact of cortisol on emotions under stress and nonstress conditions: a pharmacopsychological approach. *Neuropsychobiology*, 46 (1), 41-48.

Rimmele, U., Domes, G., Mathiak, K. & Hautzinger, M., (2003). Cortisol has different effects on human memory for emotional and neutral stimuli. *Neuroreport*, 14 (18), 2485-2488.

Roelofs, K., Bakvis, P., Hermans, E.J., van Pelt, J. & van Honk, J., (2007). The effects of social stress and cortisol responses on the preconscious selective attention to social threat. *Biol Psychol*, 75 (1), 1-7.

Roelofs, K., van Peer, J., Berretty, E., Jong, P., Spinhoven, P. & Elzinga, B.M., (2009). Hypothalamus-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness is associated with increased social avoidance behavior in social phobia. *Biol Psychiatry*, 65 (4), 336-343.

Rohleder, N., Beulen, S.E., Chen, E., Wolf, J.M. & Kirschbaum, C., (2007). Stress on the dance floor: the cortisol stress response to social-evaluative threat in competitive ballroom dancers. *Pers Soc Psychol Bull*, 33 (1), 69-84.

Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J.M. & Kirschbaum, C., (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol.Psychiatry*, 55 (7), 745.

Rohleder, N. & Kirschbaum, C., (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol*, 59 (3), 236-243.

Rohleder, N. & Nater, U.M., (2009). Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (4), 469-485.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Herpfer, I., Fiebich, B.L., Kirschbaum, C. & Lieb, K., (2006a). No response of plasma substance P, but delayed increase of interleukin-1 receptor antagonist to acute psychosocial stress. *Life Sci*, 78 (26), 3082-3089.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Maldonado, E.F. & Kirschbaum, C., (2006b). The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology*, 43 (6), 645-652.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Piel, M. & Kirschbaum, C., (2003). Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (3), 261-273.

Rohrer, T., von Richthofen, V., Schulz, C., Beyer, J. & Lehnert, H., (1994). The stress-, but not corticotropin-releasing hormone-induced activation of the pituitary-adrenal axis in man is blocked by alprazolam. *Horm Metab Res*, 26 (4), 200-206.

Roozendaal, B., (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25 (3), 213-238.

Roozendaal, B., (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 78 (3), 578-595.

Roozendaal, B., de Quervain, D.J., Ferry, B., Setlow, B. & McGaugh, J.L., (2001). Basolateral amygdala-nucleus accumbens interactions in mediating glucocorticoid enhancement of memory consolidation. *J.Neurosci.*, 21 (7), 2518-2525.

Roozendaal, B., Griffith, Q.K., Buranday, J., de Quervain, D.J. & McGaugh, J.L., (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 100 (3), 1328-1333.

Roozendaal, B. & McGaugh, J.L., (1996). Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem*, 65 (1), 1-8.

Roozendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D.J. & McGaugh, J.L., (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, 138 (3), 901-910.

Roozendaal, B., Portillo-Marquez, G. & McGaugh, J.L., (1996). Basolateral amygdala lesions block glucocorticoid-induced modulation of memory for spatial learning. *Behav.Neurosci.*, 110 (5), 1074-1083.

Rush, A.J., Giles, D.E., Schlesser, M.A., Orsulak, P.J., Parker, C.R., Jr., Weissenburger, J.E., Crowley, G.T., Khatami, M. & Vasavada, N., (1996). The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 57 (10), 470-484.

Rustenbach, J.S., (2003). Metaanalyse. Eine anwendungsorientierte Einführung. Hans Huber Bern, CH

Salvador, A., Suay, F., Gonzalez-Bono, E. & Serrano, M.A., (2003). Anticipatory cortisol, testosterone and psychological responses to judo competition in young men. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (3), 364-375.

Sam, S. & Frohman, L.A., (2008). Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37 (1), 1-22, vii.

Sambhi, M.P., Weil, M.H. & Udhoji, V.N., (1965). Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids: cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation*, 31, 523-530.

Sandi, C., Loscertales, M. & Guaza, C., (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur.J Neurosci.*, 9 (4), 637-642.

Sandi, C. & Rose, S.P., (1994). Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res.*, 647 (1), 106-112.

Sapolsky, R.M., (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem.Res.*, 28 (11), 1735-1742.

Sapolsky, R.M., Romero, L.M. & Munck, A.U., (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr.Rev.*, 21 (1), 55-89.

Sauro, M.D., Jorgensen, R.S. & Pedlow, C.T., (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review. *Stress.*, 6 (4), 235-245.

Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L. & Albert, M.S., (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S A*, 93 (1), 321-325.

Schedlowski, M. & Tewes, U., (1992). Physiological arousal and perception of bodily state during parachute jumping. *Psychophysiology*, 29, 95-103.

Schelling, G., (2008). Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Prog Brain Res*, 167, 229-237.

Schelling, G., Briegel, J., Roozendaal, B., Stoll, C., Rothenhausler, H.B. & Kapfhammer, H.P., (2001). The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry*, 50 (12), 978-985.

Schelling, G., Kilger, E., Roozendaal, B., de Quervain, D.J., Briegel, J., Dagge, A., Rothenhausler, H.B., Krauseneck, T., Nollert, G. & Kapfhammer, H.P., (2004). Stress doses

of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry*, 55 (6), 627-633.

Schelling, G., Roozendaal, B., Krauseneck, T., Schmoelz, M., de Quervain, D. & Briegel, J., (2006). Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1071, 46-53.

Schelling, G., Stoll, C., Kapfhammer, H.P., Rothenhausler, H.B., Krauseneck, T., Durst, K., Haller, M. & Briegel, J., (1999). The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med*, 27 (12), 2678-2683.

Schinner, S. & Bornstein, S.R., (2005). Cortical-chromaffin cell interactions in the adrenal gland. *Endocr Pathol*, 16 (2), 91-98.

Schmidt, L.A., Fox, N.A., Rubin, K.H., Sternberg, E.M., Gold, P.W., Smith, C.C. & Schulkin, J., (1997). Behavioral and neuroendocrine responses in shy children. *Dev Psychobiol*, 30 (2), 127-140.

Schnorpfeil, P., Noll, A., Schulze, R., Ehlert, U., Frey, K. & Fischer, J.E., (2003). Allostatic load and work conditions. *Soc Sci Med*, 57 (4), 647-656.

Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C., (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom.Med.*, 65 (3), 450-460.

Schoofs, D., Hartmann, R. & Wolf, O.T., (2008a). Neuroendocrine stress responses to an oral academic examination: No strong influence of sex, repeated participation and personality traits. *Stress.*, 11 (1), 52-61.

Schoofs, D., Preuss, D. & Wolf, O.T., (2008b). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (5), 643-653.

Schulz, P. & Schlotz, W., (1998). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica*, 45 (1), 8-19.

Schwabe, L., Bohringer, A., Chatterjee, M. & Schachinger, H., (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 90 (1), 44-53.

Schwabe, L., Haddad, L. & Schachinger, H., (2008). HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), 890-895.

Seckl, J.R., (2004). 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*, 4 (6), 597-602.

Seckl, J.R., (2008). Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res*, 167, 17-34.

Seeman, T.E., Singer, B.H., Rowe, J.W., Horwitz, R.I. & McEwen, B.S., (1997). Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med*, 157 (19), 2259-2268.

Selye, H., (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32-26.

Selye, H., (1956). What is stress? *Metabolism*, 5 (5), 525-530.

Selye, H., (1976). Stress in health and disease. Butterworth, Reading, MA.

Shalev, A.Y., Peri, T., Brandes, D., Freedman, S., Orr, S.P. & Pitman, R.K., (2000). Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 157 (2), 255-261.

Shalev, A.Y., Sahar, T., Freedman, S., Peri, T., Glick, N., Brandes, D., Orr, S.P. & Pitman, R.K., (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (6), 553-559.

Shapiro, A.K. & Morris, L.A., (1978). The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield, S.L., Bergin, A.E. (Eds.), *Handbook of psychotherapy and behaviour change: an empirical analysis.*, 2. ed. John Wiley and Sons, New York, NY.

Shively, C.A. & Bethea, C.L., (2004). Cognition, mood disorders, and sex hormones. *ILAR.J.*, 45 (2), 189-199.

Shors, T.J. & Thompson, R.F., (1992). Acute stress impairs (or induces) synaptic long-term potentiation (LTP) but does not affect paired-pulse facilitation in the stratum radiatum of rat hippocampus. *Synapse*, 11 (3), 262-265.

Shors, T.J., Weiss, C. & Thompson, R.F., (1992). Stress-induced facilitation of classical conditioning. *Science*, 257 (5069), 537-539.

Shukla, G.D., Sahu, S.C., Tripathi, R.P. & Gupta, D.K., (1982). A psychiatric study of amputees. *Br J Psychiatry*, 141, 50-53.

Smeets, T., Giesbrecht, T., Jelicic, M. & Merckelbach, H., (2007). Context-dependent enhancement of declarative memory performance following acute psychosocial stress. *Biol.Psychol.*, 76 (1-2), 116-123.

Smeets, T., Jelicic, M. & Merckelbach, H., (2006). The effect of acute stress on memory depends on word valence. *Int.J.Psychophysiol.*, 62 (1), 30-37.

Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I. & Wolf, O.T., (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (10), 1378-1386.

Smeets, T., Wolf, O.T., Giesbrecht, T., Sijstermans, K., Telgen, S. & Joels, M., (2009). Stress selectively and lastingly promotes learning of context-related high arousing information. *Psychoneuroendocrinology*, in press.

Sonino, N. & Fava, G.A., (2001). Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 15 (5), 361-373.

Soravia, L.M., Heinrichs, M., Aerni, A., Maroni, C., Schelling, G., Ehlert, U., Roozendaal, B. & de Quervain, D.J., (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (14), 5585-5590.

Spiegel, D., Giese-Davis, J., Taylor, C.B. & Kraemer, H., (2006). Stress sensitivity in metastatic breast cancer: analysis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (10), 1231-1244.

Squire, L.R., (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.*, 99 (2), 195-231.

Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S. & Schteingart, D.E., (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol.Psychiatry*, 32 (9), 756-765.

Starkman, M.N., Giordani, B., Gebarski, S.S., Berent, S., Schork, M.A. & Schteingart, D.E., (1999). Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol.Psychiatry*, 46 (12), 1595-1602.

Starkman, M.N., Schteingart, D.E. & Schork, M.A., (1981). Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom.Med.*, 43 (1), 3-18.

Stene, M., Panagiotis, N., Tuck, M.L., Sowers, J.R., Mayes, D. & Berg, G., (1980). Plasma norepinephrine levels are influenced by sodium intake, glucocorticoid administration, and circadian changes in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 51 (6), 1340-1345.

Steptoe, A., Cropley, M., Griffith, J. & Kirschbaum, C., (2000). Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. *Psychosom Med*, 62 (2), 286-292.

Sterling, P. & Eyer, J., (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. John Wiley & Sons Inc., New York.

Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P. & Eid, M., (1997). MDBF - Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen. Hogrefe Verlag, Göttingen.

Stroop, J.R., (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.

Swaab, D.F., Bao, A.M. & Lucassen, P.J., (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res.Rev.*, 4 (2), 141-194.

Takahashi, L.K., (1994). Organizing action of corticosterone on the development of behavioral inhibition in the preweanling rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 81 (1), 121-127.

Takai, N., Yamaguchi, M., Aragaki, T., Eto, K., Uchihashi, K. & Nishikawa, Y., (2004). Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch.Oral Biol.*, 49 (12), 963-968.

Tanriverdi, F., Karaca, Z., Unluhizarci, K. & Kelestimur, F., (2007). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*, 10 (1), 13-25.

Tartaro, J., Luecken, L.J. & Gunn, H.E., (2005). Exploring heart and soul: effects of religiosity/spirituality and gender on blood pressure and cortisol stress responses. *J Health Psychol*, 10 (6), 753-766.

Tasker, J.G., Di, S. & Malcher-Lopes, R., (2006). Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology*, 147 (12), 5549-5556.

Tops, M., van der Pompe, G., Baas, D., Mulder, L.J., Den Boer, J.A., Meijman, T.F. & Korf, J., (2003). Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. *Psychophysiology*, 40 (2), 167-173.

Tops, M., van der Pompe, G., Wijers, A.A., Den Boer, J.A., Meijman, T.F. & Korf, J., (2004). Free recall of pleasant words from recency positions is especially sensitive to acute administration of cortisol. *Psychoneuroendocrinology.*, 29 (3), 327-338.

Tops, M., van Peer, J.M., Wester, A.E., Wijers, A.A. & Korf, J., (2006). State-dependent regulation of cortical activity by cortisol: an EEG study. *Neurosci Lett*, 404 (1-2), 39-43.

Tops, M., van Peer, J.M., Wijers, A.A. & Korf, J., (2006). Acute cortisol administration reduces subjective fatigue in healthy women. *Psychophysiology*, 43 (6), 653-656.

Tremblay, M.S., Copeland, J.L. & Van Helder, W., (2005). Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur J Appl Physiol*, 94 (5-6), 505-513.

Valentino, R.J., (1988). CRH effects on central noradrenergic neurons: relationship to stress. *Adv Exp Med Biol*, 245, 47-64.

Van Cauter, E., (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm.Res.*, 34 (2), 45-53.

Van de Kar, L.D. & Blair, M.L., (1999). Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol*, 20 (1), 1-48.

Van Der Kolk, B.A., (2001). The psychobiology and psychopharmacology of PTSD. *Hum.Psychopharmacol*, 16 (S1), S49.

van Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N. & Sulon, J., (1996a). The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosom Med*, 58 (5), 447-458.

van Eck, M.M., Nicolson, N.A., Berkhof, H. & Sulon, J., (1996b). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biol.Psychol.*, 43 (1), 69-84.

van Honk, J., Tuiten, A., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., de Haan, E. & Verbaten, R., (1998). Baseline salivary cortisol levels and preconscious selective attention for threat. A pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 23 (7), 741-747.

van Peer, J., Spinhoven, P., van Dijk, J.G. & Roelofs, K., (submitted). Cortisol-induced enhancement of emotional face processing in social phobia depends on symptom severtiy and motivational context. .

van Peer, J.M., Roelofs, K., Rotteveel, M., van Dijk, J.G., Spinhoven, P. & Ridderinkhof, K.R., (2007). The effects of cortisol administration on approach-avoidance behavior: an event-related potential study. *Biol.Psychol.*, 76 (3), 135-146.

Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I.D., Tytherleigh, M. & Plummer, S., (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 25 (6), 535-549.

Wada, K., Yamada, N., Sato, T., Suzuki, H., Miki, M., Lee, Y., Akiyama, K. & Kuroda, S., (2001). Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics*, 42 (6), 461-466.

Wager, T.D., Davidson, M.L., Hughes, B.L., Lindquist, M.A. & Ochsner, K.N., (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59 (6), 1037-1050.

Wang, J., Rao, H., Wetmore, G.S., Furlan, P.M., Korczykowski, M., Dinges, D.F. & Detre, J.A., (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (49), 17804-17809.

Warrington, T.P. & Bostwick, J.M., (2006). Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*, 81 (10), 1361-1367.

Watanabe, Y., Gould, E. & McEwen, B.S., (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*, 588 (2), 341-345.

Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., Vecsei, P. & Heuser, I., (2000). Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (3), 1133-1136.

Webster, M.J., Knable, M.B., O'Grady, J., Orthmann, J. & Weickert, C.S., (2002). Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol.Psychiatry.*, 7 (9), 985-994, 924.

Wingenfeld, K., Heim, C., Schmidt, I., Wagner, D., Meinlschmidt, G. & Hellhammer, D.H., (2008). HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med*, 70 (1), 65-72.

Wirtz, P.H., Ehlert, U., Emini, L., Rudisuli, K., Groessbauer, S. & von Kanel, R., (2007). Procoagulant stress reactivity and recovery in apparently healthy men with systolic and diastolic hypertension. *J Psychosom Res*, 63 (1), 51-58.

Wittert, G.A., Stewart, D.E., Graves, M.P., Ellis, M.J., Evans, M.J., Wells, J.E., Donald, R.A. & Espiner, E.A., (1991). Plasma corticotrophin releasing factor and vasopressin responses to exercise in normal man. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 35 (4), 311-317.

Wolf, O.T., (2008). The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. *Acta Psychol.(Amst).* 127, 513-531.

Wolf, O.T., Convit, A., McHugh, P.F., Kandil, E., Thorn, E.L., De Santi, S., McEwen, B.S. & de Leon, M.J., (2001a). Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behav.Neurosci.*, 115 (5), 1002-1011.

Wolf, O.T., Kuhlmann, S., Buss, C., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C., (2004). Cortisol and memory retrieval in humans: influence of emotional valence. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1032, 195-197.

Wolf, O.T., Minnebusch, D. & Daum, I., (2009). Stress impairs acquisition of delay eyeblink conditioning in men and women. *Neurobiol Learn Mem*, 91 (4), 431-436.

Wolf, O.T., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., McEwen, B.S. & Kirschbaum, C., (2001b). The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 26 (7), 711-720.

Wolkowitz, O.M., Coppola, R., Breier, A., Doran, A.R., Rubinow, D.R., Berrettini, W.H., Kling, M.A. & Pickar, D., (1993). Quantitative electroencephalographic correlates of steroid administration in man. *Neuropsychobiology*, 27 (4), 224-230.

Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Chan, T., Manfredi, F., Raum, W., Johnson, R. & Canick, J., (1999). Antiglucocorticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry*, 45 (8), 1070-1074.

Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., Rubinow, D. & Pickar, D., (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *Am.J.Psychiatry*, 147 (10), 1297-1303.

Wong, D.L., (2003). Why is the adrenal adrenergic? *Endocr Pathol*, 14 (1), 25-36.

Wong, D.L., (2006). Epinephrine biosynthesis: hormonal and neural control during stress. *Cell Mol Neurobiol*, 26 (4-6), 891-900.

Woolley, C.S., Gould, E. & McEwen, B.S., (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.*, 531 (1-2), 225-231.

Wurtman, R.J., (2002). Stress and the adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Metabolism*, 51 (6 Suppl 1), 11-14.

Yanovski, J.A., Yanovski, S.Z., Boyle, A.J., Gold, P.W., Sovik, K.N., Sebring, N.G. & Drinkard, B., (2000). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during exercise in African American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (8), 2660-2663.

Yehuda, R., (2002). Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*, 346 (2), 108-114.

Yehuda, R. & Bierer, L.M., (2008). Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res*, 167 121-135.

Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S.M., Mason, J.W. & Giller, E.L., (1995). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 152 (7), 982-986.

Yehuda, R., Lowy, M.T., Southwick, S.M., Shaffer, D. & Giller, E.L., Jr., (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 148 (4), 499-504.

Yehuda, R., Southwick, S.M., Krystal, J.H., Bremner, D., Charney, D.S. & Mason, J.W., (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 150 (1), 83-86.

Yehuda, R., Southwick, S.M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E.L., Jr. & Mason, J.W., (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*, 178 (6), 366-369.

Yonelinas, A.P., Otten, L.J., Shaw, K.N. & Rugg, M.D., (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J Neurosci*, 25 (11), 3002-3008.

Young, A.H., (2004). Cortisol in mood disorders. *Stress*, 7 (4), 205-208.

Young, E.A., Abelson, J.L. & Cameron, O.G., (2004). Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major depression. *Biol.Psychiatry*, 56 (2), 113-120.

Zilles, K. & Rehkämper, G., (1998). Funktionelle Neuroanatomie, 3 ed. Springer, Berlin.

8 Anhang

Empirische Studien

8.1 Anhang I

Neuroendokrine und psychometrische Evaluation einer Placeboversion des „Trier-Sozial-Stress-Test“ (Studie I)

Het, S., Rohleder, N., Schoofs, D., Kirschbaum, C. & Wolf, O.T.

Psychoneuroendocrinology (2009), in press

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS
Psychoneuroendocrinology (2009) xxx, xxx–xxx
available at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen

Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'

S. Het [a,1], N. Rohleder [b,1], D. Schoofs [a], C. Kirschbaum [c], O.T. Wolf [a,*]

[a] Department of Cognitive Psychology, Ruhr-University Bochum, Germany
[b] Department of Psychology, Brandeis University, Waltham (MA), USA
[c] Department of Psychology, Dresden University of Technology, Dresden, Germany

Received 1 October 2008; received in revised form 13 January 2009; accepted 13 February 2009

KEYWORDS
Stress;
Cortisol;
Amylase;
Crossover design;
Placebo treatment;
Social stress test

Summary The "Trier Social Stress Test" (TSST) is one of the most prominent laboratory stress paradigms. It is often used to investigate the effects of stress on cognitive or affective parameters. Such studies need a non-stress control condition. However, control conditions currently employed are often rather ill defined and do not parallel important modulating variables, e.g., physical or cognitive load of the TSST. We here introduce a placebo version of the TSST, which contains a free speech and a simple mental arithmetic task without uncontrollability and social-evaluative threat. In two studies, this control condition was evaluated using salivary markers of stress reactivity (cortisol and alpha-amylase) and a questionnaire for anticipatory cognitive stress appraisal (PASA). In experiment 1 participants who were treated with the placebo condition showed no cortisol response and a small, but significant salivary alpha-amylase (sAA) response. Both responses were significantly smaller than those of TSST-treated participants. The placebo-treated participants also rated the treatment situation as less stressful. In experiment 2 a crossover study with the use of an intercom to instruct the participants and ensure their compliance was conducted. Again there was a strong cortisol response to the TSST, which differed significantly from the cortisol levels observed during the placebo condition. Importantly the cortisol response was not influenced by treatment order (TSST or placebo first). However, in this study we found similar reactions between TSST- and placebo-treated participants with regard to sAA-response. We suggest that the introduced placebo protocol for the TSST is a promising tool for future psychobiological research. The exact procedure for a given experiment should be tailored to the specific needs of the empirical question studied.
© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Studies on psychological stress effects have used different types of stress tasks, like emotion induction procedures, public speaking tasks, cognitive tasks, noise exposure and tasks which combine public speech and cognitive tasks (Biondi and Picardi, 1999). Already Cannon (1935) empha-

* Corresponding author at: Institute of Cognitive Psychology, University of Bochum, Universitaetsstrasse 150, D-44780 Bochum, Germany. Tel.: +49 234 32 28670; fax: +49 234 32 14308.
E-mail address: oliver.t.wolf@rub.de (O.T. Wolf).
[1] SH and NR contributed equally to this publication.

0306-4530/$ – see front matter © 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

sized the importance of psychological and emotional stimuli in activating the "fight-or-flight-response". Mason (1968a,b) referred to Cannons concept of stress and assumed that psychological variables such as novelty, unpredictability, anticipation of negative outcome and ego-involvement are factors that most commonly define a stressful situation. Nearly 40 years later Dickerson and Kemeny (2004) delivered a quantitative summary of the empirical evidences for Masons assumptions by meta-analytically reviewing more than a hundred laboratory stress studies. They found *uncontrollability* and *threat to the social self and the self-esteem* to be especially effective for inducing a significant cortisol responses and being implemented into several psychosocial laboratory stressors. The combination of an evaluated public speech and a cognitive task integrates these factors and reliably stimulates the hypothamalus–pituitary–adrenal (HPA) axis in the laboratory (Linden et al., 1998; Biondi and Picardi, 1999; Dickerson and Kemeny, 2004; Kudielka and Kirschbaum, 2005)

One prominent laboratory stress procedure is the "Trier Social Stress Test" (TSST), published by Kirschbaum et al. (1993). This active performance task consists of a public speech and a mental arithmetic task (see description below). The participants' self-esteem is threatened by a committee that pretends to evaluate the participants' performance without any signs of social support. Thus the participant does not know whether his/her behaviour is accurate, which leads to feelings of uncontrollability. This procedure was designed to be in accordance with Mason's assumptions (1968a,b) and is quite effective in activating the HPA and the sympathetic nervous system (SNS; e.g. Kirschbaum et al., 1999; Schommer et al., 2003; Kern et al., 2008).

Studies using the TSST can be divided into two experimental approaches. One strategy is to use the TSST to investigate the neuroendocrine stress response (e.g. cortisol response) and to compare the stress responsivity between certain groups of interest, e.g. women versus men (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka and Kirschbaum, 2005), young versus old (Kudielka et al., 2004a), 'normal' versus diseased (Stones et al., 1999; Buske-Kirschbaum et al., 2002; Gaab et al., 2002; De Vente et al., 2003; Rohleder et al., 2003; Ahrens et al., 2008) or whites versus blacks (Chong et al., 2008). In these studies the cortisol stress response is the dependent variable of interest and the stress response is assessed by comparing poststress cortisol levels with a prestress baseline measure.

Another approach is to use the TSST to induce stress and to test the effects of stress and its biological responses on cognitive or affective outcome measures (e.g. Kuhlmann et al., 2005; Schoofs et al., 2008) or on physiological measures (e.g. Nater et al., 2006; Rohleder et al., 2006a). In these studies the TSST is used for the creation of the independent variable (stress versus no stress). In the latter design the stress condition has to be contrasted with a non-stress control condition. Although the TSST has been widely used, there is a lack of a standardized control condition or a "placebo version". When researchers make use of an appropriate control condition the internal validity and the statistical conclusion validity increases, due to the exclusion of confounding variables (Cook and Campbell, 1979; Krauth, 2000). Thus an appropriate control condition helps to eliminate alternative explanations for a detected causal relationship between an independent and a dependent variable. In psychoneuroendocrine research this is especially important in studies which investigate the effects of stress on cognitive or affective variables since these are vulnerable towards subtle changes in physical and cognitive demands. In the case of the TSST a control condition would be needed in order to demonstrate that observed effects are indeed caused by the stress response induced by the TSST and are not just secondary to the physical or cognitive demands of the task (e.g. giving a speech or calculating).

According to Shapiro and Morris (1978) placebo treatment is identical to the intended treatment, except its specific psychological or physiological effective factors. So, the appropriate control situation for the TSST must be equal to it except of its effective factors, namely the social evaluative component and the uncontrollability, according to the theory of Dickerson and Kemeny (2004). However, typical control conditions used for this treatment in past studies had often been quiescent and uneventful circumstances, in which the participants of the control group usually stayed alone in a room reading a magazine or completing questionnaires (e.g. Kirschbaum et al., 1993; Wolf et al., 2001; Domes et al., 2002, 2004; Nater et al., 2006, 2007a; Rohleder et al., 2006a). These control conditions differed from the TSST not only in their stressfulness, but also in the physical and cognitive load they impose on the participants. Those factors might influence neuroendocrine, affective and cognitive measures taken during or after the control condition. Body posture may be one factor that needs to be similar, since an orthostatic response may influence SNS parameters (Lake, 1979; Januszewicz et al., 1982; Goldstein, 1987; Carnethon et al., 2002). Thus, an appropriate placebo version of the TSST should require the participants to stand in an upright posture. Doing so, the physiological load of the participants of the control group would be comparable to that of the TSST group. Furthermore, the placebo version of the TSST should include tasks leading to a cognitive load comparable to the TSST, such as speaking aloud and/or performing mental arithmetic. In contrast to that, the participants must under no conditions perceive these tasks as stressful.

In our laboratories we have already started using a standardized placebo version of the TSST (e.g. Kuhlmann et al., 2005; Schoofs et al., 2008). We created a condition which is similar in physical and mental demand (speech and math task) to the TSST, but in which the stress inducing negative social evaluation component of the TSST is lacking. The participants of the placebo group are usually alone in a room and complete the tasks by themselves (see description below). Until now there is no neuroendocrine and psychological evaluation of the practicability of this standardized control condition of the TSST. Thus, the aims of the present set of two studies are as follows:

1. To evaluate a standardized placebo version of the TSST using neuroendocrine and psychometric stress measures.
2. To find out whether there is a difference in neuroendocrine parameters if an intercom is used to control the participants' compliance during the placebo version.
3. To test for carryover effects within the use of crossover design with the TSST and its placebo version.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

We predicted that the placebo TSST would not lead to a HPA stress response. With respect to the SNS (indirectly assessed via alpha-amylase) we expected that the placebo TSST might lead to a modest response due to the physiological demands of the task. With respect to the intercom we speculated that it might activate thoughts of being controlled and evaluated by the experimenter. Thus, we predicted that an intercom might induce some neuroendocrine stress responses (modest HPA and/or sAA increases). With regard to carryover effects within the crossover design, we predicted that there would be no effect of treatment order (TSST first, placebo on the second trial or vice versa) with regard to cortisol- and sAA-levels. This would be in line with results from former studies of our laboratory (e.g. Kuhlmann et al., 2005). Finally, in accordance to the findings of Gaab et al. (2005) we predicted that participants treated with the TSST will show more negative anticipatory cognitive stress appraisal than participants treated with the placebo version of the TSST.

2. Experiment 1: neuroendocrine evaluation of the 'placebo TSST' using a between subjects design

The aim of experiment 1 was to evaluate the standardized placebo version of the TSST in general using a randomized, between subject comparison study design. For this purpose we compared participants treated with TSST with participants treated with its placebo version with regard to salivary cortisol, sAA-levels and anticipatory cognitive stress appraisal. We predicted that placebo-treated participants show lower cortisol and sAA-levels on average and lower ratings of stress appraisal than participants treated with the TSST.

2.1. Methods

2.1.1. Participants

Participants were recruited among students of the University of Bielefeld within the context of a series of studies on the effect of stress on memory. Results of the male part of the sample are already published elsewhere (Schoofs et al., 2008). The total sample consisted of 84 participants, with 40 men and 44 women participating. The participants underwent a brief medical and psychological examination prior to testing. The following exclusion criteria were selected: (a) BMI below 19 or above 26 kg/m^2, (b) younger than 18 or older than 35 years of age (Kudielka et al., 2004a), (c) acute or chronic somatic and/or psychiatric disease, (d) intake of medication, (e) current psychotherapy treatment, (f) acute or chronic self-reported stress, and (g) female participants with an irregular menstrual cycle or intake of oral contraceptives (Kirschbaum et al., 1996a, 1999). All female participants were tested in the luteal phase of their menstrual cycle (self-report). Participants refrained from smoking, physical exercise, meals, alcoholic beverages and stimulating drinks (e.g. coffee or tea) at least 1 h prior to testing. Participants received detailed information about the study, provided written consent and were paid for their participation. The study protocol was approved by national ethics committee of the German Psychological Society (DGPs).

2.1.2. Experimental protocol

Single experimental sessions took about 90 min and were conducted between 1000 h and 1230 h. After arrival at the laboratory, participants rested for 30 min. The first saliva sample (baseline) was obtained 1 min prior to treatment (−1 min). Each participant was assigned randomly to the TSST or its placebo version. Both treatments lasted 15 min. At the beginning of the TSST or its placebo version the participants completed a questionnaire on stress appraisal (see below). After completion of the TSST or its placebo version the next saliva sample (+1 min) was obtained. Saliva sampling was repeated again after 10 and 25 min. At the end participants were debriefed by the experimenter.

2.1.2.1. TSST. The TSST was performed similarly to the description provided by Kirschbaum et al. (1993). The participant was told to introduce him-/herself to a selection committee. After an initial preparation period of 5 min during which the participants filled out the questionnaire on stress appraisal (PASA; see below) participants had to give a free speech. During the speech (5 min duration) he or she had to convince the committee that he/she was the perfect applicant for a vacant position (his or her 'dream job'). The committee was dressed in white coats and was introduced as consisting of psychologists who are specially trained to monitor and analyze verbal and nonverbal behaviour. Furthermore it was announced that the participant's performance was recorded on the video-cassette-recorder to later analyze the interview and the nonverbal behaviour. If the participant finished his/her speech in less than 5 min, standardized questions were used. Then the participant was asked to serially subtract the number 17 from 2043 as fast and as accurately as possible within 5 min. On every failure the psychologist interfered and the participant has to start again at 2043. Both members of the committee acted in a very cold and reserved manner.

2.1.2.2. Placebo TSST. The standardized control version for the TSST (the 'Placebo TSST') was designed to be as similar as possible to the TSST without being stressful for the participants. At first the experimenter led the participant into an empty room where he/she was asked to talk for 5 min aloud about a movie, a novel, or a recent holiday trip. He/she was told that there is a preparation time of 5 min. In this period he/she should think about the topic he/she will present. Before preparing the speech the participants were asked to complete the PASA. After 5 min the experimenter entered the room and asked the participant to stand up, take position somewhere in the room and start to talk loudly about the chosen topic. Five minutes later the experimenter entered the room again and asked the participant to start adding up the number 15 starting at 0. This second task also lasted 5 min. After the second task the experimenter led the participant back to the waiting room. The experimenter controlled the compliance of the participant by asking the participant about the number he/she had reached while counting forwards in steps of 15. The placebo TSST was performed in the same room as the TSST but all 'stressing' elements of the TSST (committee, video camera, and microphone) were removed prior to the start of it. This procedure was expected to eliminate the main effective factors of the TSST, namely the social evaluative threat and the uncontroll-

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

ability, according to the theory of Dickerson and Kemeny (2004). It also fits to Mason (1968a,b) assumptions on factors that define stressful situations. Ego-involvement is minimized by performing a speech on a superficial, not self-relevant topic. This is also the case for the factor novelty, because people are rather used to talk on such topics than on their personality traits. Because of a lack of an audience the factor unpredictability and anticipation of a negative outcome is reduced as well.

2.1.3. Measures

2.1.3.1. Saliva sampling and biochemical analysis. Saliva was collected to obtain free cortisol levels (Kirschbaum and Hellhammer, 1989, 1994) as well as sAA-activity (Rohleder and Nater, 2009) as markers of HPA and SNS activity, respectively. The samples were obtained using Salivette sampling devices (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) 1 min before treatment and 1, 10 and 25 min after treatment. Free cortisol levels were measured using a commercially available immunoassay with chemiluminescence detection (IBL-Hamburg, Germany). sAA-activity was measured by using a quantitative enzyme kinetic method, as described elsewhere (Rohleder and Nater, 2009). Inter- and intra-assay coefficients of variation were below 15%.

2.1.3.2. Measurement of anticipatory cognitive stress appraisal. Participants' anticipatory cognitive stress appraisal at the beginning of the TSST or its placebo version was measured using the German version of "Primary Appraisal—Secondary Appraisal (PASA)" questionnaire which was developed by Gaab et al. (2005). This questionnaire consists of 16 items and was developed in accordance to the model of Lazarus and Folkman (1984). The questionnaire assesses four anticipatory cognitive appraisal processes: "Threat", "Challenge", "Self Concept of Own Abilities" and "Control Expectancy". Each scale of the PASA comprised four items with a 6-point scale ranging from "Strongly disagree" to "Strongly agree". All items were directly related to the treatment situation (TSST or placebo) before. For the placebo TSST the items of the scale "Control Expectancy" were altered, because of inappropriate wording. The word "interview" was replaced by the word "situation" and the description "experts' judge" was left out. In addition two items were excluded because of inappropriate content with regard to the placebo TSST ("It mainly depends on me whether I manage this situation successfully." and "My Success in this situation is a consequence of my effort and personal commitment"). For each of the four scales sum scores were calculated and averaged.

2.1.4. Statistical analysis

Demographic and descriptive variables were investigated by Pearson's Chi-square-test and Student's *t*-test. The results of the questionnaire were analyzed using Mann—Whitney-*U*-test, because of ordinal level of measurement. Pearson's correlation was used due to investigate the relationship between the results of the stressed participants in the questionnaire and their actual neuroendocrine reaction, using the method of area under the curve (AUC, Pruessner et al., 2003). AUC was calculated with respect to ground, as a measure of the total neuroendocrine reaction, and with respect to baseline, for the increase of the neuroendocrine variables, as a measure of their reactivity. Mixed model analyses of variance (ANOVA) for repeated measures were performed on the results of cortisol and sAA to reveal possible effects of time, treatment and sex. The sAA data were tested for normal distribution with Kolmogorov—Smirnov-test (K—S-test), because sAA-data are usually positively skewed distributed and ANOVA premises normal distribution. In case of a significant result the sAA-data were log-transformed and the ANOVA was performed with the transformed data. Greenhouse-Geisser adjusted p values are reported in case of violated sphericity assumption. Overall level of significance was defined as $p < .05$. Differences of interest between the groups within a particular variable and a specific sampling time were evaluated post hoc by using Student's t-test for independent samples. In this case level of significance was Bonferroni-adjusted. Statistical analyses were performed by SPSS 13 for MAC OS X.

2.2. Results

2.2.1. Description of the sample

The total sample of experiment 1 consisted of 84 participants with a mean age of 24.8 yrs (±.43 S.E.M.) and a mean BMI of 22.7 kg/m^2 (±.27 S.E.M.). The experimental group consisted of 19 male and 23 female participants. The control group consisted of 21 women and 21 men. There was no significant group difference in distribution of sex, age, BMI, or smoking status ($ps > .10$). Because of missing data (sample contamination or insufficient saliva volume) one participant of the control group had to be excluded from the analysis of cortisol and two participants of the control group from the analysis of sAA, respectively. See Table 1 in the supplementary material for details.

2.2.2. Salivary cortisol

As expected, the TSST caused an activation of the HPA system as shown in Fig. 1. While placebo-treated participants showed decreasing cortisol levels. A three-way ANOVA revealed a significant effect of time ($F_{(2.05/161.99)} = 10.99$; $p < .01$), an interaction between treatment and sex ($F_{(3/79)} = 4.78$; $p < .01$), and between time, treatment and sex

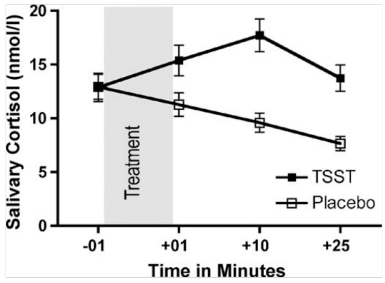

Figure 1 Salivary cortisol concentrations (mean and S.E.M.) of participants exposed to the TSST or the placebo TSST. As expected participants under the TSST condition showed elevated cortisol concentrations 10 min after the TSST. Participants, who were treated with the placebo version of the TSST showed a decline during the course of the experiment.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

($F_{(6.15/161.99)} = 7.94$; $p < .01$). The cortisol response defined as the difference between the baseline level and the time of the expected cortisol peak (+10') was calculated for both sexes. Although not significant ($t_{40} = 1.04$; $p > .05$), male participants displayed on average a stronger cortisol increase (6.3 nmol/l; ±8.93 S.D.) in response to the TSST than female participants (3.6 nmol/l; ±7.77 S.D.). This difference disappeared when participants of the TSST group showing a cortisol response of at least 2.5 nmol/l (difference in cortisol concentration between baseline and time of expected cortisol peak) were compared (9.61 nmol/l; ±8.35 S.D. (female) vs. 9.33 nmol/l; ±5.57 S.D. (male)). There was no difference between the sexes during the placebo TSST (data not shown).

2.2.3. Salivary alpha-amylase

The results for sAA are shown in Fig. 2. K–S-tests indicated that sAA data were skewed ($ps \leq 0.009$). Thus, sAA data were log-transformed to approach a normal distribution. Three-way ANOVA revealed a significant effect of time ($F_{(2.4/191.8)} = 28.3$; $p < .01$), treatment ($F_{(1/80)} = 4.75$; $p < .05$), and the interaction between these two factors ($F_{(2.4/191.8)} = 5.1$; $p < .01$). There was no effect of sex on these results. The groups did not differ at baseline ($t_{81} = -0.88$; $p > .05$). Placebo-treated participants showed a small, but significant increase in sAA immediately after the treatment ($t_{40} = -3.24$; $p < .01$). The stressed participants showed a nearly twofold increase 1 min after the treatment ($t_{41} = -5.27$; $p < .01$).

2.2.4. PASA

The two groups differed on all four scales of the PASA (data not shown). Wilcoxon-*U*-tests revealed significant differences for threat ($p = .01$), challenge ($p = .007$), self-concept of own abilities ($p = .007$), and control expectancy ($p = .02$). Stressed participants felt more threat and challenge, and rated their own abilities and control expectancy lower than participants who had been exposed to the placebo TSST. As shown in Table 2 of the supplementary material there was a significant negative correlation between control expectancy and the total cortisol levels (AUC_{ground}) within the stressed group. Neither for cortisol nor for sAA did any additional correlation reach the uncorrected threshold of $p < .05$.

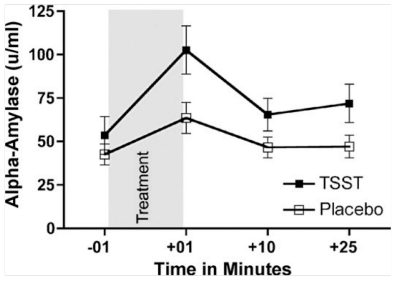

Figure 2 Salivary alpha-amylase (SAA) concentrations (mean and S.E.M.) of participants exposed to the TSST or the placebo TSST (not logarithmized data used for display purposes). While the stressed group showed a strong sAA increase in response to the TSST, the control group showed only a minor increase in response to the placebo TSST.

2.3. Discussion of experiment 1

The neuroendocrine and psychometric data of experiment 1 suggest that the placebo version of the TSST is a non-stressful and thus a well-suited control condition. While the stressed participants showed the expected increase of cortisol in response to the TSST with peak levels reached 10 min after the cessation of the stressor (Kirschbaum et al., 1993, 1999; Kudielka and Kirschbaum, 2005), the placebo-treated participants showed a continuous decline in cortisol. The missing HPA response in the control condition reflects the fact that the effective component of the TSST, i.e. uncontrollable, social evaluative threat (Dickerson and Kemeny, 2004) was successfully eliminated in the placebo version.

The results for sAA are similar to the results for cortisol. While the control group showed only a small increase in sAA-activity, the stressed participants displayed the expected elevation of sAA-activity as already reported in recent studies (e.g. Rohleder et al., 2004; Nater et al., 2006). The slight, although significant increase within the control group 1 min after the treatment probably reflects the physical activity since participants had to take an upright posture in the room and had to talk loudly.

In line with the neuroendocrine measures were the PASA results. Participants of the control group felt less threat and challenge (primary appraisal), and had a greater self-concept of positive abilities and control expectancy (secondary appraisal) than TSST-treated participants. The negative correlation between control expectancy and overall cortisol output indicates that reduced control expectancy is accompanied by a higher overall cortisol output. This is in accordance with the social self-preservation theory of Dickerson and Kemeny (2004). The higher primary and the lower secondary anticipatory cognitive appraisals in participants immediately prior to stress exposure are in line with previous studies using this questionnaire (Gaab et al., 2005).

In sum, this first experiment indicated that the placebo TSST appears to be a promising standardized control condition for the TSST. Its lack of uncontrollable socio-evaluative threat appears to prevent an HPA response. For sAA, only a moderate increase occurs, which suggests that the physical demand and/or the somewhat unusual task of speaking alone in a room lead to a slight SNS response, which however is substantially weaker than the sAA response to the TSST.

3. Experiment 2: neuroendocrine evaluation of the placebo TSST using a within subjects design

The aim of experiment 2 was to find out whether a cross-over design, which is quite common in psychoneuroendocrine research, can be used with the TSST and its placebo version. In other words, we wanted to test whether initial exposure to the placebo TSST might influence the response to the TSST and vice versa. Furthermore we asked if there is an effect on the reactivity of the HPA and the SNS when

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

experimenters use an intercom to instruct the participants for the placebo version of the TSST and to control their compliance (to control that they actually spoke aloud and counted aloud). For this purpose we invited participants into our laboratory twice. On the first day participants were treated either with TSST or its placebo version, and on the second day they received the opposite treatment. Again salivary cortisol, sAA and the PASA were used to evaluate the effects. We predicted that there is no effect of treatment order. Furthermore, we assumed that the intercom might affect the neuroendocrine stress response, especially the response of sAA, which appears to be far more sensitive to subtle emotional challenges (van Stegeren et al., 2008).

3.1. Methods

3.1.1. Participants

The participants of this experiment were recruited among students of the Technical University of Dresden. Similar to experiment 1, the volunteers underwent a brief medical and psychological examination prior to testing, using the same inclusion and exclusion criteria except the menstrual cycle and intake of oral contraceptives. Female participants were asked to document their menstrual cycle in order to calculate their cycle phase. Again, all participants refrained from smoking, physical exercise, meals, alcoholic beverages and stimulating drinks (e.g. coffee or tea) at least 1 h prior to testing. Participants received detailed information about the study, provided written consent and were paid for their participation. The study protocol was approved by the local ethics committee.

According to its purpose, experiment 2 was based on a crossover design, with 2 days of experimental investigation and repeated measures of salivary cortisol, alpha-amylase and anticipatory cognitive stress appraisal. The assignment of treatment order (TSST/placebo or placebo/TSST) was randomized, with similar distribution of both sexes in session orders. The second trial was conducted at least 14 days after the first testing.

3.1.2. Experimental protocol

Both experimental sessions took about 90 min and were conducted between 1400 h and 1800 h. After arrival at the laboratory, participants were allowed to rest for 20 min. The TSST was conducted as described in Section 2.1.2.1. The placebo TSST was similar to experiment 1 (Section 2.1.2.2), except, we here used an intercom which was turned on during the whole placebo TSST in order to communicate with the participants and control their compliance to the tasks of the placebo TSST. The intercom use was announced to the participants during the instructions but they were told not to be recorded or evaluated. Like in experiment 1, the participants had to complete the PASA during the preparation phase of both treatments. Finally, participants were debriefed.

3.1.3. Measures

3.1.3.1. Saliva sampling and biochemical analysis. Saliva samples were obtained 1 min before treatment and 1, 15 and 30 min after treatment. Biochemical analyses were conducted using the same assays as described in experiment 1.

3.1.3.2. Measurement of stress appraisal. The anticipatory cognitive stress appraisal was again assessed by the PASA (see experiment 1 for description) within the preparation time of the TSST and the placebo. For the placebo phase we used the same modified PASA as in experiment 1.

3.1.4. Statistical analysis

Statistical analyses were performed as similar as described for experiment 1, except that this time procedures for repeated measurement designs were applied. Thus paired *t*-tests with adjusted α-levels were used to evaluate differences at particular sampling times. Analyses of variance (ANOVA) for repeated measures were employed with *time* and *treatment* as within subject factors. Treatment order and sex were used as between subject factors. Overall level of significance was defined as $p < .05$.

3.2. Results

3.2.1. Description of the sample

The total sample consisted of 47 participants (28 women and 19 men) with a mean age of 23.2 years ($\pm$.42 S.E.M.) and a mean BMI of 22.5 kg/m^2 ($\pm$.43 S.E.M.). The two groups with opposite treatment order (TSST first versus placebo first) did not differ with respect to sex, age, BMI, smoking, intake of oral contraception and menstrual cycle phase ($ps > .10$). Twenty-four participants performed on the TSST first, while 23 participants started with the placebo TSST. Because of missing data (sample contamination or insufficient saliva volume), three participants had to be excluded from the analysis of cortisol and eight participants from the analysis of sAA, respectively. See supplementary material (Table 1) for details.

3.2.2. Salivary cortisol

Results for salivary cortisol are presented in Fig. 3.

Fig. 3 (top) displays the results for the entire group, while middle and bottom display the findings for the two different treatment orders separately. ANOVA with the factors time, treatment, treatment order and sex revealed a significant effect of time ($F_{(1.84/73.74)} = 23.97$; $p < .001$), and treatment ($F_{(1/40)} = 10.99$; $p < .01$). Furthermore, there was a significant time $\times$ treatment interaction ($F_{(1.58/63.08)} = 13.13$; $p < .001$). There was no main-effect of sex ($F_{(1/40)} = 1.40$; $p = .24$), but the order of treatment ($F_{(1/40)} = 6.85$; $p = .012$) was significant. Treatment order did not interact with any of the other factors (time and sex). The average cortisol response for each group of treatment order was assessed by computing the differences between baseline and cortisol levels obtained 15 min after the treatment. While the participants with the placebo/TSST treatment order showed on average lower baseline cortisol levels (Fig. 3 bottom) their response to the TSST (6.01 nmol/l $\pm$ 1.42 S.E.M.) was very similar to the participants of the TSST/placebo group (8.04 nmol/l $\pm$ 2.05 S.E.M.). Thus, the two treatment orders did not differ significantly in their cortisol response to the TSST ($t_{42} = .81$; $p > .10$). The difference between the cortisol levels 1 min prior and 1 min after the placebo treatment was significant ($t_{44} = 3.27$; $p < .01$), reflecting a small but significant increase of cortisol level within this treatment condition.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

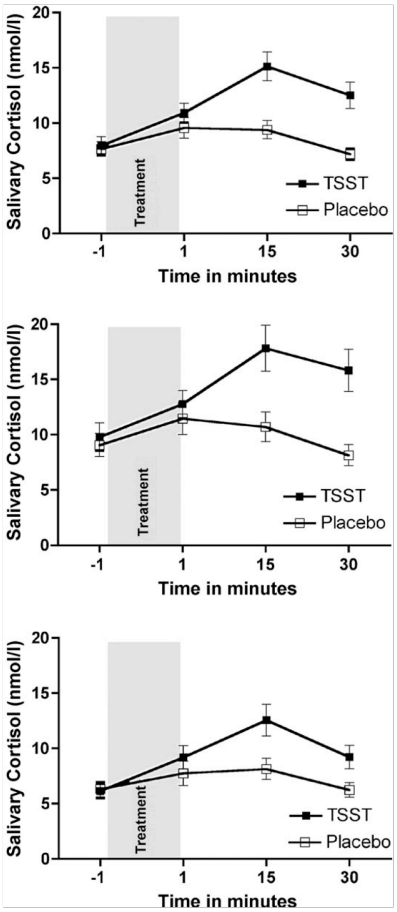

Figure 3 Salivary cortisol concentrations of participants exposed to the TSST or its placebo version in a within subject crossover design. The figure on top shows both treatment orders combined, the figure in the middle displays participants who were first exposed to the TSST and the figure on the bottom displays participants who were first exposed to the placebo TSST. Irrespective of treatment order participants showed a robust cortisol increase in response to the TSST, which peak levels obtained 15 min after stress cessation.

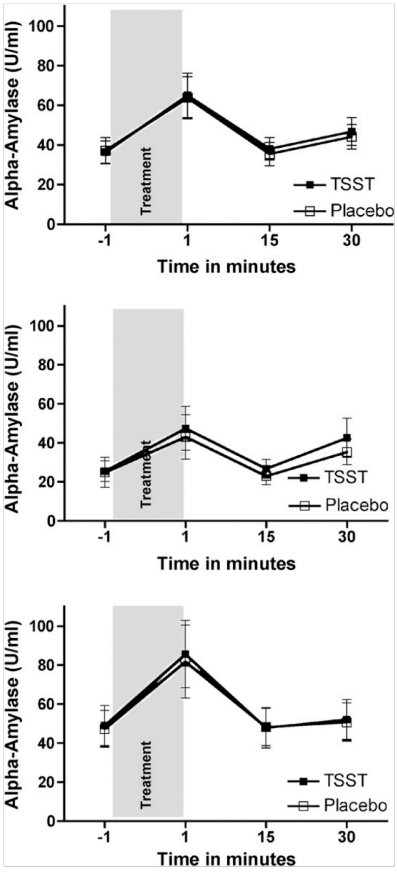

Figure 4 Salivary alpha-amylase (sAA) concentrations of participants exposed to the TSST or its placebo version in a within subject crossover design. The figure on top shows both treatment orders combined, the figure in the middle displays participants who were first exposed to the TSST and the figure on the bottom displays participants who were first exposed to the placebo TSST. In each experimental condition participants showed an increase of sAA in response to the treatment (not logarithmized data used for display purposes). There was no difference between TSST and placebo treatment.

3.2.3. Salivary alpha-amylase

The results on the salivary alpha-amylase for each condition are shown in Fig. 4.

Fig. 4 (top) displays the results for the entire group, while middle and bottom display the findings for the two different treatment orders separately. K–S-test revealed a significant result for three sampling times ($ps \leq .05$). ANOVA with the factors time, treatment, treatment order and sex revealed only a significant effect of time ($F_{(2.1/73.54)} = 6.44$; $p < .01$). However, there was neither an interaction with treatment, treatment order, nor sex. These results indicate that the sAA response to the TSST and placebo TSST did not differ from each other. In addition, there was a main effect of sex ($F_{(1/35)} = 4.8$; $p < .05$). Male participants were found to display higher levels of sAA during both experimental conditions (data not shown).

3.2.4. PASA

Results on the PASA revealed that TSST-treated participants scored higher on items of primary appraisal (i.e. threat and

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

challenge), and lower on items of secondary appraisal (i.e. self-concept and control expectancy) than control participants (data not shown). Wilcoxon-signed ranks test revealed significant differences between the experimental conditions on threat, challenge and self-concept ($ps < .0001$). However, there was no significant difference for the scale control-expectancy ($p = .51$). Table 3 of the supplementary material reports a significant positive correlation between the scale threat and the reactivity of cortisol ($AUC_{increase}$) during the TSST condition (both treatment orders combined). Neither for cortisol nor for sAA did any additional correlation reach the uncorrected threshold of $p < .05$.

3.3. Discussion of experiment 2

The results of experiment 2 revealed significant differences in salivary cortisol responses between the TSST and the placebo condition irrespective of treatment order. Within the TSST condition we observed enhanced cortisol levels with a maximum at 15 min after the treatment. The significant differences between the conditions indicate a stronger HPA response to the TSST compared to the placebo TSST. Again, the placebo version of the TSST was a useful control condition with respect to the HPA stress response. Within the placebo condition the participants displayed a small but significant cortisol increase, this contrasts findings of the first experiment and might, at least in part, reflect the use of the intercom.

The intercom might lead to cognitions of being monitored or evaluated. Due to the spatial separation of the experimenter the participants had no knowledge about her/his behaviour. In addition, the PASA results for this experiment showed no difference in control expectancy for the two conditions. This might be secondary to the use of the intercom, since participants can not control whether or not the experimenter is listening to the content of their speech or not. This might lead to a slight, but significant threat of the drive to preserve the social self and keep control, due to keep or increase the basic goal of self-esteem (Dickerson and Kemeny, 2004; Grawe, 2004, 2007). These cognitions might have resulted in a slightly enhanced HPA activity in some individuals.

The differences on the PASA scales threat, challenge and self-concept of own abilities are in accordance with our expectations and indicate a higher stress appraisal within the TSST condition in contrast to the placebo TSST condition. The positive correlation between the scale threat and the cortisol increase due to the TSST condition is in line with the findings of Gaab et al. (2005). It indicates that a higher level of threat appraisal with regard to a particular situation is accompanied with a stronger cortisol increase.

We found no evidence for a carryover effect. Independent of which kind of treatment participants received first, their cortisol response to the TSST was very similar. This is in line with a former study of our laboratory (Kuhlmann et al., 2005) in which we used the TSST and its placebo version also in a crossover manner. However, we found a significant main effect of treatment order reflecting differences in baseline levels between the two treatment orders.

For sAA we found no differences between the two treatment conditions. Thus, our results indicate that TSST as well as the placebo TSST with the intercom activated the SNS system to a similar degree. The presence of the intercom most likely induced an increased emotional arousal. This effect was obviously strong enough in order to abolish any differences between the two treatment conditions for sAA. Future studies should use additional markers of SNS activity (heart rate, heart rate variability, etc.) in order to monitor SNS activity during the placebo TSST.

A second finding of interest with respect to sAA is a significant main effect of sex. Male participants on average displayed higher sAA-activity throughout the experiment than women. A similar sex-difference in sAA basal activity was recently reported in a laboratory study by van Stegeren et al. (2008). However, no sex differences in sAA were observed in a circadian day profile study (Nater et al., 2007b). In the general discussion the issue of sex differences in sAA-activity will be discussed in some more depth.

4. General discussion

In the present study we evaluated a placebo version of the TSST. While the TSST is frequently used in psychoneuroendocrine research, a standardized control condition is often missing. Considering the social self-preservation theory of Dickerson and Kemeny (2004) we developed a placebo version of the TSST by eliminating its effective components: the uncontrollability and socio-evaluative threat to the self-esteem. In two studies we evaluated this placebo treatment with regard to neuroendocrine measures (salivary cortisol, sAA) and subjective ratings. The first study employed a between subject design. The second study was done to answer the question whether crossover designs can be used with the TSST and its placebo version. In addition we tested the impact of the use of an intercom for monitoring the compliance of participants during the placebo version.

4.1. Effects of the placebo TSST on the HPA axis

In both experiments strong differences between the TSST and its placebo version were observed for salivary cortisol levels. Thus, the placebo TSST does not activate the HPA axis, making it an appropriate control condition in studies interested in the HPA response to the TSST. The obtained cortisol levels of control participants were similar to those of former studies using resting and quiet control conditions (Kirschbaum et al., 1993, 1999; Rohleder et al., 2001, 2003; Kudielka et al., 2004b). Unexpectedly we found a slight enhancement of HPA activity within the control condition of experiment 2 as indicated by a small increase in cortisol levels. We suggest that this effect is caused by the use of an intercom in experiment 2. This issue will be discussed later. In general our results on the effect of the introduced version of placebo TSST on the HPA axis accord to the results of former studies of our laboratory (Kuhlmann et al., 2005; Schoofs et al., 2008), which already used this placebo treatment. Our findings support the conclusions of Dickerson and Kemeny (2004) who observed enhanced HPA activity only in situations with the experience of uncontrollability and social evaluation.

4.2. Effects of the placebo TSST on sAA

In experiment 1 the TSST led to the expected strong rise in sAA-activity, similarly to previous studies (Rohleder et al.,

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

2004; Nater et al., 2006). This rise was significantly stronger in the TSST condition than in its placebo version. For the placebo group however we also obtained a more modest, but significant enhancement of sAA-activity immediately after treatment. This is most probably due to physical activity (e.g. upright posture, talking) as already reported elsewhere (e.g. Goldstein, 1987). Thus while the TSST leads to a stronger sAA response than the placebo TSST, a sAA increase does still occur in the placebo TSST. This is in contrast to studies comparing the TSST with resting control conditions (e.g. Rohleder et al., 2004; Nater et al., 2006). Thus, the benefit of controlling for the physical and cognitive demands of the TSST with the placebo TSST comes at a certain cost, namely the modest activation of the SNS system. However, using the placebo TSST without an intercom enables the researcher to characterize the specific amount of sAA activation that is caused by the physical and cognitive demands of the TSST situation. In other words, the researcher has the opportunity to characterize the amount of sAA activation that is specifically caused by the psychological factors of the situation.

In experiment 2 we found similar sAA-levels in the TSST condition and in the placebo condition, which suggests comparable SNS activities in both treatment conditions. Experiment 2 differed from experiment 1 in the use of an intercom, which was introduced to control the participants' compliance within the placebo treatment and to instruct them. Thus, we conclude an arousing effect of intercom usage resulting in equally enhanced sAA-levels in both conditions. In addition, the intercom led also to a slight, but significant enhancement of HPA activity within the control condition of experiment 2 and nearly similar ratings of control expectancy with regard to the PASA. How this arousing effect might occur will be discussed in the next section. The finding that the intercom effect is more obvious for sAA fits to the general notion that the SNS is more responsive to emotional arousal and effort, whereas the HPA only gets activated in uncontrollable situations of more serious and continuous threats (e.g. distress; see Frankenhaeuser et al., 1978; Lundberg and Frankenhaeuser, 1980; Wortsman, 2002; Schommer et al., 2003; van Stegeren et al., 2008).

4.3. Effects of intercom use

The observed intercom effect could be explained by the social facilitation theory (Zajonc, 1965) as well as the theory of objective self-awareness (Duval and Wicklund, 1972; Wicklund, 1979). In terms of the social facilitation theory, the intercom could lead to arousal, similar to a performance in front of an audience. In terms of the theory of objective self-awareness, one might think that our participants were confronted by the intercom with a discrepancy between their actual performance and their self-expectations. This could lead to cognitive dissonance which causes additional arousal within the SNS and HPA activity (e.g. Elkin and Leippe, 1986; Losch and Cacioppo, 1990; Etgen and Rosen, 1993; Harmon-Jones and Harmon-Jones, 2007). Alternatively the intercom effect can be explained by the social self-preservation theory of Dickerson and Kemeny (2004) and by Grawe's consistency theory (2004, 2007). In terms of Dickerson and Kemeny (2004) intercom can be seen as an uncontrollable, socio-evaluative threat to one's social status. This would lead, in terms of Grawe (2004, 2007), to a frustration of two basic goals, namely the need for control and orientation in life and for self-enhancement and self-esteem. Frustration of at least one of these goals leads to stress and psychological disorders (Grawe, 2004, 2007; Grosse Holforth et al., 2006).

Thus, while it is certainly desirable to control the compliance of study participants during the placebo TSST the usage of an overt intercom abolishes between condition differences for sAA. It awaits to be shown whether similar results would be obtained with other SNS markers. Future studies might want to explore alternative compliance measures. One possibility is to use a hidden camera (with debriefing afterwards) as was done in a previous stress study (Kern et al., 2008).

4.4. Sex differences in alpha-amylase

Male participants displayed higher sAA-levels than women at all sampling times in experiment 2. This finding is in line with a current study of van Stegeren et al. (2008). Interestingly, this difference was not seen in experiment 1. These conflicting results are typical for the issue of sex differences in sAA-levels (e.g. Kivlighan and Granger, 2006; van Stegeren et al., 2006; Yamaguchi et al., 2006; Nater et al., 2007b). Interestingly, significant sex-differences are reported in studies with female samples without any restriction on menstrual cycle or intake of oral contraceptives. In contrast to this, experiment 1 was performed with female participants all being in the luteal phase of the menstrual cycle. In experiment 2, we investigated female participants with and without the intake of oral contraceptives and during different phases of menstrual cycle. The impact of the menstrual cycle is relatively well documented for the HPA axis (Kirschbaum et al., 1995a, 1999; Rohleder et al., 2001; Kudielka and Kirschbaum, 2005), but an in-depth view of similar effects on sAA is still missing. In addition, other potential confounders like time of day, age, diseases or the exact sampling procedure need to be evaluated (Bosch et al., 1996; Nagler et al., 2000; Nater et al., 2007b; Rantonen and Meurman, 2000; Kivlighan and Granger, 2006; Rohleder et al., 2006b; Harmon et al., 2008).

4.5. Effects of the placebo TSST on anticipatory cognitive stress appraisal

With respect to anticipatory cognitive stress appraisal we found that stressed participants felt more threat and challenge and estimated their own abilities to get through the TSST as being lower, indicating a negative anticipatory cognitive stress appraisal. Interestingly, presence of the intercom leads to similar ratings of control expectancy. These findings are in line with previous studies (Gaab et al., 2005; Wirtz et al., 2006, 2007). Thus, similar to the HPA and SNS measures the subjective ratings support the general conclusion that the placebo version of the TSST is appropriate as a tool for psychoneuroendocrine research. Having said this it must be acknowledged that the PASA was developed for the assessment of appraisal processes occurring during the preparation period of the TSST. The questionnaire was therefore not ideally suited for the placebo version and had to be modified by us, especially the content and meaning of the scale control expectancy was problematic.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

Even though not the primary goal of our current study we also searched for associations between the PASA and the cortisol as well as sAA stress response. For cortisol we found some associations with the PASA (with the scales control expectancy and threat), but the strength of these associations was smaller than previously reported (Gaab et al., 2005; Wirtz et al., 2006, 2007). For the sAA response no association were detected suggesting, that the constructs assessed with the PASA are closer linked to HPA than to SNS activity.

4.6. Carryover effects

The second experiment of this study was performed to evaluate the use of the TSST and the placebo TSST in a crossover design, which often is more powerful than a two-group comparison study. We found no carryover effect for salivary cortisol, sAA, or anticipatory cognitive stress appraisal. Treatment order also did not interact with any of the measures of interest. Thus, a previous experience with the placebo TSST has no substantial impact on the HPA response to the TSST, which is in line with a previous study from our group (Kuhlmann et al., 2005). This is in contrast to the strong habituation of cortisol stress responses observed if the TSST is presented a second time to the same participants in identical settings (Kirschbaum et al., 1995b; Pruessner et al., 1997; Schommer et al., 2003).

4.7. Limitations and outlook

The two studies presented in this report have several limitations which have to be acknowledged. The studies were conducted at different times of the day (experiment 1 in the morning and experiment 2 in the afternoon). Even though unlikely in our opinion, we cannot exclude the possibility that some of the differences observed between these experiments are secondary to this factor. In both experiments only salivary neuroendocrine stress markers were obtained. Especially in light of the findings for sAA (small increase in experiment 1 and similar increase as in the TSST in experiment 2) additional psychophysiological measures of SNS activity should be obtained in future studies. In addition, the present study only employed a single questionnaire in both studies. Additional mood measures obtained in parallel in both studies would have been desirable.

Another limitation is the fact that in both studies only one baseline (pre treatment) salivary sample was obtained. Future studies should consider taking more baseline samples in order to exclude with more power a priori group differences.

Furthermore, it would have been interesting to contrast the placebo TSST with the naturalistic diurnal course of cortisol and sAA, obtained by a resting control condition. This third treatment leg would have allowed us to test whether or not the cortisol decrease observed during the P-TSST in study 1 is similar or smaller than the decrease occurring during a rest condition.

Finally, we want to emphasize that the introduced placebo version of the TSST is one paradigm among several possible options. Although not explicitly intended, Dickerson et al. (2008) showed another possibility how a placebo treatment for the TSST could look like. In this study participants delivered a speech on why they would be a good job applicant. In one of the experimental conditions the participants had to deliver their speech in the presence of a research assistant who worked on a computer in the participants' line of vision but who did not look at or acknowledged the participant. It was observed that the mere presence of another person did not lead to HPA activation in this public speaking paradigm, which is in line to our findings reported here. However no SNS markers were obtained in this study.

Future methodological studies might want to develop alternative standardized control conditions along some of the lines suggested in this discussion. In the meantime we propose that the introduced placebo version of the TSST is a useful standardized control condition for researchers interested in controlling some of the non-specific effects of the TSST (physical and cognitive demand) on their outcome measure of interest.

Role of the funding sources

The funding source (German Research Foundation; DFG) had no further role in the design of the study, and in the collection, analysis and interpretation of the data. In addition, it had no role in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the German Research Foundation (DFG; Ki 537/14-1; Ki 537/21; WO 733/6-2, WO 733/7-1).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008.

References

Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., van der Pompe, G., den Boer, J.A., Lederbogen, F., 2008. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. Psychosom Med 70, 461—467.

Biondi, M., Picardi, A., 1999. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. Psychother Psychosom 68, 114—150.

Bosch, J.A., Brand, H.S., Ligtenberg, T.J., Bermond, B., Hoogstraten, J., Nieuw Amerongen, A.V., 1996. Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. Psychosom Med 58, 374—382.

Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Hollig, H., Morschhauser, E., Hellhammer, D., 2002. Altered responsiveness of the hypothalamus—pituitary—adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. J Clin Endocrinol Metab 87, 4245—4251.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

Cannon, W.B., 1935. Stresses and strains of homeostasis. Am J Med Sci 189, 1–14.
Carnethon, M.R., Liao, D., Evans, G.W., Cascio, W.E., Chambless, L.E., Heiss, G., 2002. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: the Atherosclerosis Risk In Communities study. Am Heart J 143, 808–813.
Chong, R.Y., Uhart, M., McCaul, M.E., Johnson, E., Wand, G.S., 2008. Whites have a more robust hypothalamic-pituitary–adrenal axis response to a psychological stressor than blacks. Psychoneuroendocrinology 33, 246–254.
Cook, T.D., Campbell, D.T., 1979. Quasi-experimentation: design and analysis issues for feld settings. Rand McNally College Publishing Company, Chicago.
De Vente, W., Olff, M., Van Amsterdam, J.G., Kamphuis, J.H., Emmelkamp, P.M., 2003. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. Occup Environ Med 60 (Suppl 1), i54–61.
Dickerson, S.S., Kemeny, M.E., 2004. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. Psychol Bull 130, 355–391.
Dickerson, S.S., Mycek, P.J., Zaldivar, F., 2008. Negative social evaluation, but not mere social presence, elicts cortisol responses to a laboratory stressor task. Health Psychol 27, 116–121.
Domes, G., Heinrichs, M., Reichwald, U., Hautzinger, M., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological stress and memory in middle-aged women: high responders exhibit enhanced declarative memory performance. Psychoneuroendocrinology 27, 843–853.
Domes, G., Heinrichs, M., Rimmele, U., Reichwald, U., Hautzinger, M., 2004. Acute stress impairs recognition for positive words—association with stress-induced cortisol secretion. Stress 7, 173–181.
Duval, S., Wicklund, R.A., 1972. A theory of objective self awareness. Academic Press, New York.
Elkin, R.A., Leippe, M.R., 1986. Physiological Arousal, Dissonance, and Attitude Change. J Pers Soc Psychol 51, 55–65.
Etgen, M.P., Rosen, E.F., 1993. Cognitive dissonance: physiological arousal in the performance expectancy paradigm. Bull Psychon Soc 31, 229–231.
Frankenhaeuser, M., von Wright, M.R., Collins, A., von Wright, J., Sedvall, G., Swahn, C.G., 1978. Sex differences in psychoneuroendocrine reactions to examination stress. Psychosom Med 40, 334–343.
Gaab, J., Huster, D., Peisen, R., Engert, V., Heitz, V., Schad, T., Schurmeyer, T.H., Ehlert, U., 2002. Hypothalamic-pituitary–adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. Psychosom Med 64, 951–962.
Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U.M., Ehlert, U., 2005. Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. Psychoneuroendocrinology 30, 599–610.
Goldstein, D.S., 1987. Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1, 253–278.
Grawe, K., 2004. Psychological therapy. Hogrefe, Seattle and Toronto.
Grawe, K., 2007. Neuropsychotherapy. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, NJ.
Grosse Holforth, M., Bents, H., Mauler, B., Grawe, K., 2006. Interpersonal distress as a mediator between avoidance goals and satisfaction in psychotherapy inpatients. Clin Psychol Psychother 13, 172–182.
Harmon, A.G., Towe-Goodman, N.R., Fortunato, C.K., Granger, D.A., 2008. Differences in saliva collection location and disparities in baseline and diurnal rhythms of alpha-amylase: a preliminary note of caution. Horm Behav 54, 592–596.
Harmon-Jones, E., Harmon-Jones, C., 2007. Cognitive dissonance theory after 50 years of development. Zeit Sozialpsychol 38, 7–16.
Januszewicz, W., Sznajderman, M., Wocial, B., Chodakowska, J., Feltynowski, T., Zukowska-Grojec, Z., 1982. Sympathetic reactivity to upright posture in borderline and established hypertension. Cor Vasa 24, 429–440.
Kern, S., Oakes, T.R., Stone, C.K., McAuliff, E.M., Kirschbaum, C., Davidson, R.J., 2008. Glucose metabolic changes in the prefrontal cortex are associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. Psychoneuroendocrinology 33, 517–529.
Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. Neuropsychobiology 22, 150–169.
Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H., 1994. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. Psychoneuroendocrinology 19, 313–333.
Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S.H., Hellhammer, D.H., 1995a. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. Psychosom Med 57, 23–31.
Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. Psychosom Med 61, 154–162.
Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H., 1993. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. Neuropsychobiology 28, 76–81.
Kirschbaum, C., Platte, P., Pirke, K.M., Hellhammer, D., 1996a. Adrenocortical activation following stressful exercise: further evidence for attenuated free cortisol responses in women using oral contraceptives. Stress Med 12, 137–143.
Kirschbaum, C., Prussner, J.C., Stone, A.A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N., Hellhammer, D.H., 1995b. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. Psychosom Med 57, 468–474.
Kivlighan, K.T., Granger, D.A., 2006. Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. Psychoneuroendocrinology 31, 703–714.
Krauth, J., 2000. Experimental design. a handbook and dictonary for medical and behavioral research. Elsevier, Amsterdam, NL.
Kudielka, B.M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C., 2004a. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. Psychoneuroendocrinology 29, 83–98.
Kudielka, B.M., Kirschbaum, C., 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. Biol Psychol 69, 113–132.
Kudielka, B.M., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C., 2004b. Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. Psychoneuroendocrinology 29, 983–992.
Kuhlmann, S., Piel, M., Wolf, O.T., 2005. Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. J Neurosci 25, 2977–2982.
Lake, C.R., 1979. Relationship of sympathetic nervous system tone and blood pressure. Nephron 23, 84–90.
Lazarus, R.S., Folkman, S., 1984. Stress, appraisal, and coping. Springer Publishing Company, New York.
Linden, W., Rutledge, T., Con, A., 1998. A case for the usefulness of laboratory social stressors. Ann Behav Med 20, 310–316.
Losch, M.E., Cacioppo, J.T., 1990. Cognitive dissonance may enhance sympathetic tonus, but attitudes are changed to reduce negative affect rather than arousal. Journal of Experimental Social Psychology 29, 289–304.
Lundberg, U., Frankenhaeuser, M., 1980. Pituitary–adrenal and sympathetic-adrenal correlates of distress and effort. J Psychosom Res 24, 125–130.
Mason, J.W., 1968a. A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. Psychosom Med 30 Suppl., 576–607.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

+ Models
PNEC-1545; No of Pages 12
ARTICLE IN PRESS

Mason, J.W., 1968b. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. Psychosom Med 30 Suppl, 631–653.

Nagler, R., Lischinsky, S., Diamond, E., Drigues, N., Klein, I., Reznick, A.Z., 2000. Effect of cigarette smoke on salivary proteins and enzyme activities. Arch Biochem Biophys 379, 229–236.

Nater, U.M., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M.M., Ehlert, U., 2006. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity—associations with adrenergic activity. Psychoneuroendocrinology 31, 49–58.

Nater, U.M., Moor, C., Okere, U., Stallkamp, R., Martin, M., Ehlert, U., Kliegel, M., 2007a. Performance on a declarative memory task is better in high than low cortisol responders to psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology 32, 758–763.

Nater, U.M., Rohleder, N., Schlotz, W., Ehlert, U., Kirschbaum, C., 2007b. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. Psychoneuroendocrinology 32, 392–401.

Pruessner, J.C., Gaab, J., Hellhammer, D.H., Lintz, D., Schommer, N., Kirschbaum, C., 1997. Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. Psychoneuroendocrinology 22, 615–625.

Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. Psychoneuroendocrinology 28, 916–931.

Rantonen, P.J., Meurman, J.H., 2000. Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime. Acta Odontol Scand 58, 160–165.

Rohleder, N., Nater, U., 2009. Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* [e-pub ahead of print].

Rohleder, N., Nater, U.M., Wolf, J.M., Ehlert, U., Kirschbaum, C., 2004. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? Ann N Y Acad Sci 1032, 258–263.

Rohleder, N., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Engel, R., Kirschbaum, C., 2001. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. Psychosom Med 63, 966–972.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Herpfer, I., Fiebich, B.L., Kirschbaum, C., Lieb, K., 2006a. No response of plasma substance P, but delayed increase of interleukin-1 receptor antagonist to acute psychosocial stress. Life Sci 78, 3082–3089.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Kirschbaum, C., 2003. Glucocorticoid sensitivity in humans—interindividual differences and acute stress effects. Stress 6, 207–222.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Maldonado, E.F., Kirschbaum, C., 2006b. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. Psychophysiology 43, 645–652.

Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Kirschbaum, C., 2003. Dissociation between reactivity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. Psychosom Med 65, 450–460.

Schoofs, D., Preuss, D., Wolf, O.T., 2008. Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. Psychoneuroendocrinology 33, 643–653.

Shapiro, A.K., Morris, L.A., 1978. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield, S.L., Bergin, A.E. (Eds.),

Stones, A., Groome, D., Perry, D., Hucklebridge, F., Evans, P., 1999. The effect of stress on salivary cortisol in panic disorder patients. J Affect Disord 52, 197–201.

van Stegeren, A., Rohleder, N., Everaerd, W., Wolf, O.T., 2006. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. Psychoneuroendocrinology 31, 137–141.

van Stegeren, A.H., Wolf, O.T., Kindt, M., 2008. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: impact of sex. Int J Psychophysiol 69, 33–40.

Wicklund, R.A., 1979. The influence of self-awareness on human behaviour. Am Sci 67, 187–193.

Wirtz, P.H., Ehlert, U., Emini, L., Rudisuli, K., Groessbauer, S., Gaab, J., Elsenbruch, S., von Kanel, R., 2006. Anticipatory cognitive stress appraisal and the acute procoagulant stress response in men. Psychosom Med 68, 851–858.

Wirtz, P.H., von Kanel, R., Emini, L., Suter, T., Fontana, A., Ehlert, U., 2007. Variations in anticipatory cognitive stress appraisal and differential proinflammatory cytokine expression in response to acute stress. Brain Behav Immun 21, 851–859.

Wolf, O.T., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., McEwen, B.S., Kirschbaum, C., 2001. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. Psychoneuroendocrinology 26, 711–720.

Wortsman, J., 2002. Role of epinephrine in acute stress. Endocrinol Metab Clin North Am 31, 79–106.

Yamaguchi, M., Deguchi, M., Miyazaki, Y., 2006. The effects of exercise in forest and urban environments on sympathetic nervous activity of normal young adults. J Int Med Res 34, 152–159.

Zajonc, R.B., 1965. Social facilitation. Science 149, 269–274.

Please cite this article in press as: Het, S., et al., Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (2009), doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.008

8.2 Anhang II

Eine metaanalytische Übersichtsarbeit zum Einfluss akuter Cortisolgaben auf das menschliche Gedächtnis (Studie II)

Het, S., Ramlow, G. & Wolf, O.T.

Psychoneuroendocrinology (2005), 30, 771-784

Psychoneuroendocrinology (2005) **30**, 771–784

ELSEVIER

PNEC

www.elsevier.com/locate/psyneuen

A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory

S. Het, G. Ramlow, O.T. Wolf*

Department of Experimental Psychology, University of Duesseldorf, Universitaetsstrasse 1, D-40225 Duesseldorf, Germany

Received 10 November 2004; received in revised form 23 February 2005; accepted 8 March 2005

KEYWORDS
Cortisol;
Glucocorticoids;
HPA;
Memory;
Meta-analysis

Summary Adrenal glucocorticoids (GC) secreted during stress modulate memory. Animal and human studies investigating the effects of acute GC treatment on memory have reported conflicting (enhancing as well as impairing) results. Several theories have been proposed to integrate these contradictory findings. Among the variables discussed are the timing of the GC treatment (before learning or before retrieval) and the time of day (morning versus afternoon). Here we review meta-analytically the results of 16 studies, which experimentally investigated the acute impact of cortisol treatment on human memory. The results revealed that the timing of GC application in the course of a study is a relevant variable which explains a substantial amount of the significant heterogeneity within the effect sizes. The studies which administered cortisol before retrieval ($n=4$) reported a significant decrease (average effect size of $d=-.49$) in memory performance. Studies which administered cortisol before learning ($n=12$) found on average no effect ($d=.08$), but there is heterogeneity within these effect sizes. Further analysis on these experiments indicated that studies, which administered cortisol in the morning found a significant memory impairment ($d=-.40$), while studies conducted in the afternoon observed a small but significant memory enhancement ($d=.22$). This meta-analysis supports the idea that the timing of GC administration (before learning or before retrieval) is a major determinant of the effects of GCs on human memory. We discuss methodological limitations of the current analysis and suggest several areas for future research.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Stress leads to activation of the hypothalamus pituitary adrenal axis resulting in the increased release of glucocorticoids (GCs). These hormones (cortisol in humans; corticosterone in rodents) influence multiple target tissues including the brain. A longstanding history of studies in laboratory animals as well as in humans has demonstrated the ability of GCs to influence memory. Special interest has been placed on hippocampal dependent declarative memory in humans and hippocampal dependent spatial memory in rodents (McEwen and Sapolsky, 1995; Lupien and McEwen, 1997; Belanoff et al., 2001; Gold et al., 2002; Wolf, 2003). Studies on this topic can be separated into two areas: On the one hand there are

* Corresponding author. Tel.: +49 211 81 11799; fax: +49 211 81 12019.
E-mail address: oliver.wolf@uni-duesseldorf.de (O.T. Wolf).

0306-4530/$ - see front matter © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.psyneuen.2005.03.005

studies, which investigated memory performance under the impact of chronic, long lasting stress- or GC-treatment. On the other hand, there are studies reporting on the impact of acute stress- or GC-treatment. Studies investigating chronic GC-effects predominantly report impairing effects on memory (McEwen and Sapolsky, 1995; Lupien and McEwen, 1997; Belanoff et al., 2001; Gold et al., 2002; Wolf, 2003). The situation with studies investigating the acute effects of stress- or GC-treatment is another. Both animal and human studies found enhancing as well as impairing effects following acute stress- or GC-treatment (Lupien and McEwen, 1997; De Kloet et al., 1999; Roozendaal, 2002; Wolf, 2003). The challenging conceptual question is how can these contradictory results be integrated?

Recently Roozendaal (2002) described one integrative model. The author reviewed findings on the acute effects of GCs in rats on distinct memory phases, i.e. on memory consolidation and memory retrieval. He concluded that memory consolidation is enhanced by acute stress or acute GC-treatment, while delayed retrieval is impaired (Roozendaal, 2002). These GC-effects depend on glucocorticoid receptor (GR) activation in the hippocampus (see also Oitzl et al. (2001)) and concurrent noradrenergic activation in the basolateral amygdala (Roozendaal, 2002). The basolateral amygdala (BLA) seems to be a key structure in a memory-modulatory system that regulates stress and GC effects on memory consolidation, memory retrieval and working memory (Roozendaal, 2002; Roozendaal et al., 2003, 2004). Roozendaal (2002) suggests that stress may activate the BLA, which in turn switches the brain into a 'memory-consolidation state' allowing for strong consolidation of the current event, but simultaneously compromising memory retrieval. These animal studies have not addressed the scenario of GCs given before initial learning with recall being tested at a time when GCs are still elevated. However, this is most often the case in human studies reviewed here. It has been suggested, that if GCs are still elevated at retrieval testing, then a negative effect would prevail (Roozendaal, 2002). In contrast, beneficial effects on consolidation might only be observable if GCs return to baseline levels at the time of memory retrieval testing (de Quervain et al., 2000; Okuda et al., 2004).

There are of course alternative theories available, which do not necessarily have to be in discrepancy to the one outlined above. One prominent idea is that the relationship between memory performance and plasma GC-concentration is an *inverted U-shape* dose response curve. The review by Lupien and McEwen (1997) is one example of how this theory can integrate the opposing results in this research area. The inversed U-pattern often observed in neuropsychopharmacology was first observed for GCs in the 1970s (Kovacs et al., 1976; Flood et al., 1978). Both groups demonstrated that very high or very low GC-concentrations cause memory impairment, while moderate concentrations cause memory enhancement. The idea of an inverted dose response relationship is supported by behavioural and electrophysiological studies (Diamond et al., 1992; Pavlides et al., 1994; Vaher et al., 1994a,b). The underlying mechanism is most likely the different affinity of the two receptors for GCs (Reul and De Kloet, 1985; De Kloet et al., 1987, 1998; Lupien and McEwen, 1997). It appears that memory enhancing effects not only depend on saturated mineralocorticoidreceptor (MR) occupancy, but on a parallel low to moderate glucocorticoidreceptor (GR) occupancy (De Kloet et al., 1998; Sapolsky, 2003). As a result of the inverted U-shaped function it has been suggested that administered GCs might have negative effects at a time of high basal cortisol concentrations, as one can see in the morning in humans. At a time of low basal cortisol concentrations (e.g. in the evening in humans) GCs might have positive effects (Lupien and Lepage, 2001; Lupien et al., 2002a).

Meta-analysis is an alternative way of integrating multiple and sometimes opposing results (Glass, 1976). This methodological approach might be more objective in integrating results of multiple studies than qualitative reviews (Hedges and Olkin, 1985). In a meta-analysis the considered studies are weighted to objective aspects, like effect-sizes or *p*-values. Recently, Sauro and colleagues (2003) reviewed meta-analytically animal and human studies on the effects of acute or chronic stress on declarative memory. They found that stress reduces memory performance in animals as well as in humans. However, this research synthesis did not cover studies which investigated the impact of GCs on memory performance pharmacologically. It also did not address the issue of modulatory factors like memory phase or time of day. Pharmacological studies, however, are ideally suited to show the 'pure' acute effect of increased cortisol concentrations on human memory.

For the meta-analysis at hand the following hypotheses were suggested: A significant heterogeneity of the effect sizes was expected due to the discrepant results of pharmacological studies investigating the acute effect of cortisol on memory. According to Roozendaal (2002), we assumed that this heterogeneity can partially be explained by the time of GC application in the course of a study (treatment before learning versus treatment before retrieval). According to Lupien et al. (2002a), a further hypothesis was that the time of day for the investigation (morning versus afternoon) could explain a part of the remaining variance.

2. Methods

2.1. Sample of studies

All primary studies were obtained by using computer-based literature search machines (Medline and PsychINFO/PSYNDEX), crossing the keywords *cortisol, hydrocortisone, HPA, memory* and *glucocorticoids*. This search generated 775 articles. The abstracts were reviewed and all articles that could not be excluded based on the abstract were retrieved. Additionally, reference lists were searched for relevant papers. Only studies which were available by July 2004 were included.

2.2. Selection criteria for the sample

All the studies which were included in this meta-analytic investigation had to meet the following criteria: (a) published in a peer reviewed journal, (b) use of an experimental design, (c) placebo control, (d) sample of healthy human subjects, (e) written in English, (f) psychometric measure of short- and/or long-term memory, (g) oral or intravenous application of cortisol (HC, hydrocortisone) or cortisone, (h) investigation of acute effects of cortisol or cortisone application, (i) conducted during the day with awake subjects.

According to this, studies were excluded when they met the following criteria: (a) use of a quasi-experimental design, (b) no placebo control, (c) animal study, (d) sample of patients or elderlies, (e) application of synthetic glucocorticoids with different pharmacological profiles (e.g. dexamethasone, prednisone), (f) investigation of long-term effects of HC application exclusively, (g) laboratory stress exposure instead of pharmacological manipulation, (h) use of an indirect memory measure (e.g. reaction time, EEG changes) exclusively.

2.3. Coding

For descriptive purpose and error correction each considered study was coded by two independent referees (S.H. and G.R.) for relevant variables. For this, we constructed a coding scheme, which recorded the following information about a study: (a) year of publication (ICC = 1.0),[1] (b) total number of subjects (ICC = 1.0), (c) total number of groups (ICC = 1.0), (d) number of subjects in each group (ICC = .925), (e) number of drop-outs (ICC = .928), (f) sex (δ = 1.0), (g) age (ICC = .998), (h) route of HC administration (δ = 1.0), (i) experimental design (δ = .940), (j) number of dependent variables (ICC = .647) (k) type of dependent variables (δ = .732), (l) description of memory measures (e.g. free recall of words, cued paragraph recall, recognition memory performance) (δ = .962), (m) time of recall (immediate and/or delayed recall) (δ = .884), (n) time of the investigation (a.m. versus p.m.) (δ = 1.0), (o) time of treatment with HC (treatment before learning or before recall) (δ = 1.0), (p) retention interval (time between learning and recall) (ICC = .977), (q) relevant results for this meta-analytic investigation (ICC = 1.0). Discrepancies were resolved by discussion.

2.4. Calculation of effect sizes

Effect sizes were calculated for the memory results and then coded as effect sizes for immediate recall, delayed recall or delayed recognition. Following Hedges and Olkin (1985), the effect sizes (g_{Hedges}) were defined as the difference between the mean of the experimental group ($\bar{X}_{EG}$) and the placebo control group ($\bar{X}_{CG}$) standardized by the pooled standard deviation (S_{pooled}).[2]

The effect sizes were calculated by using the free meta-analytic software program META (Schwarzer, 1989; http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta_e.htm). Positive *gs* indicate better memory in the cortisol group, while negative *gs* indicate the opposite. According to Cohen (1988) an effect size of .20 was classified as small, .50 as moderate and .80 as large. To avoid a sample size dependent overestimation of the population's effect size, each g_{Hedges} was converted to an adjusted *d* value by using Hedge's formula (Hedges and Olkin, 1985; Rosenthal, 1994).

When possible, effect sizes were calculated from the *means, standard deviations* or *standard error of means* reported in the article. When this information was not provided, the effect size was computed from inferential statistics, like *t* or *F* values (Rosenthal, 1994). In cases where this was also not possible, we attempted to contact the author(s) to obtain the required information, which was most often successful (see Acknowledgement).

Most included studies had multiple *ds* because they investigated more than one cortisol dose and/or used multiple memory measures. When a study included more than one measure of the same

[1] Values in the brackets indicate interrater reliabilities, which were calculated using the IntraClass Correlation ($ICC_{two\text{-}way\text{-}random\text{-}effects\text{-}model}$) for continuous variables and Cohens' Kappa (δ) for categorical variables, as suggested in meta-analytical literature (e.g. Orwin, 1994).

[2] $g_{Hedges} = \frac{\bar{X}_{EG} - \bar{X}_{CG}}{S_{Pooled}}$, $S_{Pooled} = \sqrt{\frac{(n_{EG}-1)S^2_{EG} + (n_{CG}-1)S^2_{CG}}{n_{EG}+n_{CG}-2}}$.

dependent variable (e.g. free recall of neutral words and free recall of pictures), *ds* were calculated for each variable and summarised by calculating an average *d*. Following Haberlandt (1999), we regarded delayed free and cued recall as well as delayed recognition as measures of declarative memory. Immediate free recall, cued recall or immediate recognition performances were regarded as measures of short-term or working memory. These measures were not summarized because they reflect different memory constructs. Free and cued recall was summarized to a variable called 'recall'. Recognition, in contrast, was always separated from 'recall' because of different degrees of difficulty (Haberlandt, 1999) and probably a different localization in neural structures (Brown and Aggleton, 2001; Buckner and Wheeler, 2001; Rugg and Yonelinas, 2003). We expected that effects were likelier to be seen for 'effortful' measures like free recall. Therefore we used recall and not recognition for the general analysis if a particular study contained both measures (e.g. Abercrombie et al., 2003). But we exploratively also looked at the recognition data. We only calculated effect sizes for memory of neutral stimuli. Separate analyses of emotional memories were not calculated because of the small number of studies performed on this topic (Buchanan and Lovallo, 2001; Abercrombie et al., 2003; Tops et al., 2003; Rimmele et al., 2003). Studies administering multiple doses (Beckwith et al., 1986; Newcomer et al., 1999; Lupien et al., 1999a; Abercrombie et al., 2003) contributed only one effect size to this research synthesis. We decided to choose the effect size of the dose which was closest to the median (i.e. 25 mg) of cortisol doses used in studies with only one cortisol dose. This approach was preferred over an average across multiple doses because a nonlinear dose response function has been reported in some multiple dose studies in humans (Lupien et al., 1999a; Abercrombie et al., 2003) and is supported by electrophysiological work in animals (see Lupien and McEwen (1997) and Sapolsky (2003) for review).

2.5. Analysis of effect sizes

For each study we calculated the average effect size for memory of neutral stimuli and its standard deviation. We defined its 95% confidence interval ($^{95\%}$CI) as a test of significance. Then we integrated all effect sizes to examine whether *ds* were consistent across the studies and could be considered as coming from the same population. For this each *d* was weighted by the reciprocal of its variance, in order to give greater weight to studies with a large sample size (Hedges and Olkin, 1985). Then we calculated the weighted average effectsize (*d*), its standard deviation and $^{95\%}$CI. To test whether the *ds* share a common effect size, we calculated a test of homogeneity (Q_T). In the case of a significant result, we assumed that the *ds* are heterogeneous, i.e. they are from different study populations. If so, we differentiated the *ds* into independent categories according to the categorical model of research synthesis, which is recommended in the case of a small number of integrated studies (Hedges and Olkin, 1985). As stated in the hypotheses, the time of treatment in the course of a study (before learning versus before retrieval) was hypothesized as a relevant determinant of the heterogenous results. Therefore we defined two categories (cortisol application before learning versus cortisol application before retrieval). Subsequently, we looked at the homogeneity of *ds* within each class (Q_T), then tested the overall homogeneity by the within-class-goodness-of-fit statistic (Q_W) and finally tested the homogeneity between the classes (Q_B). In the case of an undesired significant Q_T-statistic, we differentiated the according *ds* in categories of time of investigation (morning or afternoon). Analyses of contrasts and post hoc Scheffé-test were calculated, respectively, if the Q_B-statistic was significant.

If the number of studies integrated is small, as in our meta-analysis, a publication bias should be evaluated descriptively by a normal quantile plot according to Wang and Bushman (1998). This is a scatter plot with effect sizes on the abscissa and their estimated quantile of the standardized normal distribution on the ordinate. In the case of a large number of studies to be integrated a funnel plot should be used. A significance test for a publication bias was done according to Begg (1994). It is based on Spearman's correlation (r_s) between the standardized effect sizes and their variance. A significant positive correlation would suggest the presence of a publication bias.

3. Results

3.1. Description of study features

Sixteen experimental studies on the acute effects of cortisol administration on memory published in 15 papers (Abercrombie et al., 2003; Beckwith et al., 1986; Buchanan and Lovallo, 2001; de Quervain et al., 2000, 2003; Fehm-Wolfsdorf et al., 1993; Hsu et al., 2003; Kirschbaum et al.,

1996; Lupien et al., 1999a, 2002a; Monk and Nelson, 2002; Newcomer et al., 1999; Rimmele et al., 2003; Tops et al., 2003; Wolf et al., 2001a) met the inclusion criteria and were thus used in this meta-analysis. Average effect sizes and the most important characteristics for these studies are shown in Table 1.

A total of 563 participants were studied. Ten studies only investigated male subjects, while the remaining investigated mixed sex samples. The age of participants ranged from 18 to 40 years, with an overall mean of 24.23 years (SD = ±2.15).

All considered studies were randomized double-blind studies, except one, which was a randomized single-blind study (Kirschbaum et al., 1996). Four studies investigated the effect of different cortisol doses on memory performance. The used doses of cortisol ranged from 5 to 100 mg (Median = 25 mg; DM[3] = ±7.5). Three studies administrated cortisol intravenously, while the remaining used oral administration. With the exception of Beckwith et al. (1986), all studies controlled the cortisol levels in saliva or plasma. In 12 studies cortisol treatment took place before learning and four studies implemented treatment before recall. Mean delay between treatment and learning and treatment and recall was 1.34 h ($SD = \pm 2.11$). Retention interval ranged from 0 (immediate recall) up to 168 h (delayed recall). Eight studies measured memory performance by using simple word lists. The number of lists in these studies ranged from 1 to 8 lists. Two studies investigated memory with word pairs. Immediate recall was tested in seven studies, delayed recall in 11 studies and both were tested in four studies. Three studies investigated only recognition memory performance and six studies measured recognition and recall performances. Ten studies took place on more than one day. Five studies took place in the morning. If a particular study was conducted in the morning as well as in the afternoon (Fehm-Wolfsdorf et al., 1993) we decided by randomization which data should be considered. Similarly, we decided by randomization which recall test to include in the meta-analysis if multiple delayed recall tests were conducted (Abercrombie et al., 2003) within a study.

We regarded the paper of de Quervain et al. (2000) as a publication of two independent studies, because the effect of treatment with cortisol before learning and its administration before recall was studied in independent samples. Thus we considered two average effect sizes for this study. The independent sample which was treated with cortisone immediately after training was not considered, since it was the only study using this design. In total we calculated 86 effect sizes, with each study contributing from 1 to 24 effect sizes.

[3] Deviation of median.

3.2. Reduction of effect sizes

Most studies investigated more than one treatment group and/or more than one measure of memory. In addition there were studies, which investigated the effect of stimuli valence. As described, we concentrated on the effect of cortisol on memory of neutral stimuli. This resulted in 64 effect sizes. In studies, which measured different, not summable memory constructs (e.g. free recall versus recognition) we selected *ds* with regard to our hypotheses that difficult memory measures are likelier to show effects. Hence, 43 *ds* remained. For studies with multiple *ds* due to different measures we averaged these in order to create a single effect size for each study. For multiple dose studies we integrated those effect sizes which were nearest to the median of doses used (25 mg). The analysed effect sizes are shown with their $^{95\%}$CI in Fig. 1. A large variation of effect sizes is observable ranging from −1.10 (Tops et al., 2003) to .51 (Abercrombie et al., 2003).

3.3. Primary analysis

The integration of all effect sizes resulted in an average weighted effect size of $d = -.01$ ($-.17 \leq d \leq .14$). The value of Q_T was larger than the critical value of the χ^2 distribution ($\chi^2_{15} = 29.65$; $p < .05$), indicating significant heterogeneity. Thus the *ds* seem to originate from different populations and do not share a common underlying effect size.

Next we categorized the effect sizes according to the factor time of cortisol administration in the course of each study and created two groups of effect sizes (cortisol application before learning versus cortisol application before retrieval). The results of the corresponding categorical integration are shown in Fig. 1. As one can see, we found a negative average effect size of $d = -.49$ ($-.86 \leq d \leq -.10$) for studies which administered cortisol before recall. This effect size is significantly different to zero ($p < .01$). The test for homogeneity of effect sizes within this group of studies was not significant ($\chi^2_3 = .42$; $p > .05$). For studies which administered cortisol before learning we found an average effect size of $d = .08$ ($-.09 \leq d \leq .26$). This effect size is not significantly

Table 1 Summary of descriptive features and average effect sizes of memory performances for all included studies.

Study	n_{Total}	n_{IG}	Age			Sex	Design	Dose(s) of cortisol (mg)	Considered measure of memory	Time of treatment	Time of study	Retention interval (h)	n_d	d
			Range	Mean	SD									
Abercrombie et al. (2003)	90	3	18-33			Male	Between subject	20* and 40 (PO)	→Delayed free recall of words in session I →Delayed free recall of pictures in session I	Before learning	PM	.5	24	$d^{recall}=.51$ $d^{recognitionn}=.40$
Beckwith et al. (1986)	80	5				Male	Between subject	5,10, 20*, and 40 (PO)	→Immediate free recall of words	Before learning	NN	0	10	$d^{recall}=.18$
Buchanan and Lovallo (2001)	48	2	20-40	26.70		Mixed	Between subject	20 (PO)	→Delayed free recall of pictures →Delayed cued recall of pictures	Before learning	PM	168	6	$d^{recall}=.46$ $d^{recognition}=-.19$
de Quervain et al. (2000)	12	2	20-40	28.80	5.50	Mixed	Within subject	25 (PO)	→Delayed free recall of words	Before recall	PM	24	6	$d^{recall}=-.49$ $d^{recognitionn}=.01$
de Quervain et al. (2000)	12	2	20-40	28.80	5.50	Mixed	Within subject	25 (PO)	→Delayed free recall of words	Before learning	PM	24	6	$d^{recall}=-.02$ $d^{recognition}=.05$
de Quervain et al. (2003)	14	1	21-27	22.70	1.80	Male	Within subject	25 (PO)	→Delayed cued recall of word pairs	Before recall	PM	24	2	$d^{recall}=-.56$ $d^{recognitionn}=-.70$
Fehm-Wolfsdorf et al. (1993)	18	1		24		Male	Within subject	50 (PO)	→Immediate free recall of words	Before learning	AM	0	2	$d^{recall}=-.03$
Hsu et al. (2003)	20	1	18-32	22	.70	Male	Within subject	100 (PO)	→Delayed recognition of words	Before learning	PM	.05	2	$d^{recognition}=.19$
Kirschbaum et al. (1996)	40	2		24.70	2.70	Male	Between subject	10 (PO)	→Delayed cued recall of words	Before learning	AM	.5	1	$d^{recall}=-.67$
Lupien et al. (1999a)	40	4		24.35	3.13	Male	Between subject	5.79, 43.75* and 88.90 (IV)	→Delayed cued recall of word pairs	Before learning	AM	.25	6	$d^{recall}=.08$
Lupien et al. (2002a)	18	2	20-30	24.20	4.30	Male	Between subject	35 (IV)	→Delayed recognition of word stem	*Before* recall	PM	.5	1	$d^{recognition}=-.22$

Monk and Nelson (2002)	26	1	18-34			Mixed	Within subject	30 (PO)	→ Delayed recall of faces → Delayed recall of objects	Before learning	PM	1	4	$d^{recall} = -.28$
Newcomer et al. (1999)	51	3	18-30	22.20	2.20	Mixed	Between subject	25* and 100 (PO)	→ Delayed free paragraph recall	Before learning	PM	.5	6	$d^{recall} = .18$
Rimmele et al. (2003)	63	4		25.90	5.80	Mixed	Between subject	25 (PO)	→ Delayed free recall of slides → Delayed free recall of details	Before learning	PM	168	6	$d^{recall} = .48$ $d^{recognition} = .42$
Tops et al. (2003)	22	2	18-27	21.18		Male	Between subject	10 (PO)	→ Immediate recognition of words	Before learning	AM	0	6	$d^{recognition} = -1.10$
Wolf et al. (2001a)	9	1	19-30	24	1.20	Male	Within subject	35-40 (IV)	→ Delayed free recall of words	*Before* recall	AM	2	3	$d^{recall} = -.63$

*, Considered dose; n_{IG}, number of independent groups; n_d, total number of calculated *ds*; *d*, (average) effect size of a particular study, which was considered in the following analyses; NN, missing information.

different to zero ($p = .05$). The test for homogeneity revealed a significant heterogeneity for the effect sizes of this category ($\chi^2_{11} = 22.15$; $p < .05$).

We differentiated the effect sizes of studies administering cortisol before learning according to the factor time of study (morning versus afternoon) because of the significant heterogeneity of *ds* of these studies. Statistical analyses of homogeneity for each of the three categories are described in Table 2.

As apparent from Fig. 1, negative effect sizes were calculated for studies which were performed in the morning. Most studies conducted in the afternoon show positive or no effects. The study by Beckwith et al. (1986) was excluded from this analysis, because its study time was not described in the paper and we could not contact the author. Stratification was finished and heterogeneity between the classes was analysed because there was no category with significant heterogeneity of *ds*.

As expected, we found a significant Q_B value, which indicates a significant heterogeneity between the three classes ($\chi^2_2 = 15.37$; $p < .01$). As shown in Table 2, the $^{95\%}$CI of the averaged weighted effect sizes of each category did not include zero, which indicates significant average effect sizes for each category ($p < .05$). A post hoc Scheffé-procedure revealed that studies which administered cortisol before learning and which were conducted in the afternoon differed significantly from the other two categories ($\chi^2_1 = 8.30$; $p < .01$ and $\chi^2_1 = 10.33$; $p < .01$). As shown in Table 2, Q_T was not significant in all categories, indicating homogeneity of effect sizes within each category. Thus each of the three *ds* can be interpreted. In accordance with this, Q_W was not significant either ($\chi^2_{13} = 14.28$; $p > .05$).

Additionally we also analyzed our data set with Revman (Version 4.2), a free software (http://www.cc-ims.net/RevMan) which includes a statistical program for meta-analyses. This software is among others used for the Cochrane Reviews. The algorithms underlying this software differ in some aspects slightly from the approach originally used by us (e.g. the way the variance of d is estimated). Using this software we recalculated the effect sizes for our two main hypothesis (1. learning versus retrieval and 2. morning versus afternoon) firstly using the fixed effect model and secondly the random effect model. Almost identical *d* and *p* values were obtained (data not shown), thereby supporting the conclusions derived from our original approach described above.

Exploratory integration of effect sizes of recognition memory performances (also displayed in Table 1) revealed an average weighted effect size

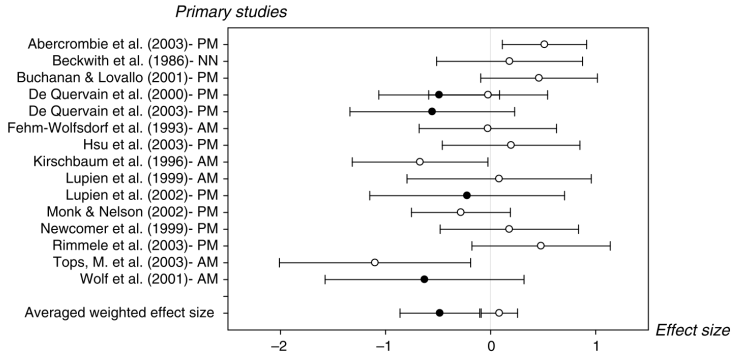

Figure 1 Scatter plot of average effect sizes and their $^{95\%}$CI of cortisol-memory studies. Bright dots (○) indicate treatment before learning, while dark dots (●) indicate treatment before recall. Studies, which were conducted in the morning, are signed with 'AM'. Studies conducted in the afternoon are marked as 'PM'. 'NN' indicates missing information. The average weighted effect sizes of both categories are shown beneath.

of $d = .01$. The according $^{95\%}$CI was $(-.20 \leq d \leq .21)$. The test of homogeneity revealed a trend ($\chi^2_8 = 14.43$; $p = .07$). A comparison of the effect sizes for recall and recognition was not performed because of violated assumption of independency of the integrated studies.

Publication bias can conceivably distort the validity and therefore the conclusions of a meta-analysis. We used the normal quantile-plot to evaluate the presence of a publication bias. The effect sizes form a linear curve (data not shown), which indicates that they are normally distributed. A significant positive correlation between the standardized effect sizes and their variances would indicate a publication bias (Begg, 1994). For the present analysis the test of significance revealed a negative, non-significant correlation between the standardized effect sizes and their variances of $r_s = -34$ ($p = .20$), which indicates the absence of a publication bias.

4. Discussion

We reviewed meta-analytically the impact of acute cortisol treatment on human memory using the results from 16 independent placebo controlled studies with a total of 563 subjects. The goal was to test whether or not influential theories about key modulatory variables, like memory phase and time of day are supported by the currently available empirical evidence.

As expected, we found a significant heterogeneity within the effect sizes of all included studies. This indicates significant differences between the studies, and therefore does not allow a general conclusion about the effects of acute cortisol treatment on memory. Therefore, we differentiated the effect sizes into two independent categories which accord with the model of Roozendaal (2002). This model suggests that cortisol impairs memory retrieval whilst enhancing memory consolidation.

Table 2 Results of categorical integration of average effect sizes.

Category	Significance test for the average effect size		Analysis of effect size heterogeneity		
	d	$^{95\%}$CI	χ^2	df	p
Cortisol before recall ($n = 4$)	−.49*	$\{-.86 \leq d \leq -.10\}$	.42	3	.94
Cortisol before learning—a.m. ($n = 4$)	−.40*	$\{-.77 \leq d \leq -.03\}$	5.36	3	.14
Cortisol before learning—p.m. ($n = 8$)	.22*	$\{.02 \leq d \leq .41\}$	8.49	7	.29

Integration was done with regard to time of cortisol application (before learning versus before recall) and time of investigation (morning versus afternoon). *Indicates that the average effect size is significantly different from 0. χ^2, df and p-levels are from the test for homogeneity of the effect sizes within each category (Q_T).

However, we found only one study (de Quervain et al., 2000) which investigated the acute effects of cortisol on consolidation by treating the subjects immediately after learning with cortisol. We therefore defined one category for studies in which cortisol was administered before retrieval and the other category for studies administering cortisol before learning. It is noteworthy that studies in which cortisol was administered before learning with recall being tested shortly afterwards are difficult to interpret because it remains unclear which memory phase is affected by cortisol (initial learning, consolidation or retrieval). Therefore, results of the studies in this category can only partially test the model of Roozendaal (2002).

For the primary categorical integration we found a negative average effect size of $d = -.49$ for studies which administered cortisol before retrieval. Subjects treated before retrieval showed a decrease in performance in all four studies. The effect sizes were very similar except for the study by Lupien et al. (2002a), which may be due to the used delay (30 min) as well as the used recall paradigm (recognition) used in this study.

Despite this, our analysis strongly supports the idea that treatment with GCs given before memory retrieval causes impairment in humans as previously described in rats (Roozendaal, 2002). According to Cohen (1988), the size of this deficit can be interpreted as moderate. Subjects treated with cortisol performed on average nearly half a standard deviation below subjects treated with placebo. Such an effect could conceivably be of relevance for everyday life (e.g. for performance in exams, medical treatment with GCs or in testimony situations). This effect and its size can of course not be generalized to short-term memory, retrieval of procedural memory or retrieval of declarative emotional stimuli. All these domains await additional future experimental investigation.

Recently Buss et al. (2004) examined the effects of cortisol on the specificity of autobiographical memories. Since this test differs substantially from other declarative memory tasks (e.g. there is no learning phase) it was not included into the current meta-analysis. However, the observed effect size in this study ($d = -.52$) is very similar to those observed in the other cortisol retrieval studies. In our view this suggests that the effects of cortisol on memory retrieval are similar for episodic and autobiographic memory.

In the face of an obvious variation of effect sizes of studies which administered cortisol before learning and a significant p-value for the test for homogeneity, additional stratification was performed. We investigated the influence of time of day (morning versus afternoon). This analysis is based on the observations from Lupien et al. (2002a). The researchers reported that GCs administered at the time of the circadiane trough or after a pharmacological cortisol depletion have a positive effect on memory. This relationship might be mediated by differential activation of MRs and GRs (Lupien et al., 2002a). At the time of the circadiane trough, i.e. in the afternoon, MRs are occupied by cortisol, while GRs are hardly occupied (De Kloet et al., 1998). A moderate pharmacological elevation of cortisol might lead to saturated MRs and a partial activation of GRs. MR-saturation plus moderate GR-activation might in turn lead to enhanced cognitive performance (De Kloet et al., 1998; Sapolsky, 2003).

The average effect size for studies taking place in the morning was significantly different from zero and had a magnitude of $d = -.40$. However, one has to note that the effect sizes of studies which were conducted in the morning varied substantially, and that the effect sizes of the study of Lupien et al. (1999a) and Fehm-Wolfsdorf et al. (1993) are smaller compared to the other two studies of this category (Kirschbaum et al., 1996; Tops et al., 2003). Different memory tests as well as different cortisol doses used might partially explain these discrepancies.

The other category contained studies which administered cortisol before learning and which were conducted in the afternoon. These studies found either no effect (de Quervain et al., 2000) or a slight enhancing effect of cortisol (Buchanan and Lovallo, 2001; Abercrombie et al., 2003; Hsu et al., 2003; Rimmele et al., 2003), except the study of Monk and Nelson (2002). For this study we observed a negative effect size, which mainly resulted from the delayed recognition of faces ($d = -.57$). For the other dependent variable in this study, i.e. delayed recognition of objects we found an effect size of $d = .01$, which accords more to the other effect sizes of this category. The average effect size for this category is smaller ($d = .22$) but positive and therefore opposed to the effects observed in the other two categories. Moreover this small effect size was also still significantly different from zero.

The results of this analysis on the influence of the time of day on the effect sizes of studies which administered cortisol before learning suggest that this factor is also a determinant of the contradictory results in this area. As suggested by Lupien et al. (2002a), cortisol elevations in the morning appear to lead to impairing effects, while cortisol elevations in the afternoon might lead to absent or enhancing effects. This finding cannot be generalized to the category of studies which administered cortisol before retrieval because it contained both types of

studies, i.e. three of these studies were conducted in afternoon while only one study was conducted in the morning. So the negative effect of cortisol on retrieval might be relatively independent of the time of day. Future studies should consider the time of day when designing their experiments and should explicitly report.

The current meta-analysis has of course several methodological limitations. We used very stringent inclusion and exclusion criteria (see Section 2) in order to avoid the main problems of most meta-analytical studies, namely the trash-in-trash-out problem and the well-known apples-and-oranges problem (Matt and Cook, 1994; Hall et al., 1994).

The inclusion of experimental studies exclusively and the reliance on studies published in peer reviewed journals substantially reduces the trash-in-trash-out problem, which originates if studies with poor qualities are integrated and which threats the validity of the results of the research synthesis. However, several of the analyzed studies can be criticized for their small samples sizes, even though sample size was integrated in the weighted average effect sizes created.

The reduction of the apples-and-oranges problem has always been problematic in research synthesis. We only included studies in which cortisol or cortisone was administered in a placebo controlled design in order to reach homogeneity in independent variables. If a primary study used different doses of cortisol we only considered the effect size of the group which received a dosage nearest to the median (i.e. 25 mg) of cortisol doses used in studies with only one dosage. On the other hand, such stringent inclusion criteria for treatment do not allow conclusions on closely related pharmacological treatments, i.e. prednisone or dexamethasone. However, studies investigating cortisol and dexamethasone in identical experimental designs observed similar results for both hormones (e.g. Newcomer et al., 1994, 1999). Additionally, the negative effect of GCs on retrieval was recently shown with prednisone as well (de Quervain et al., 2004). Another issue is the homogeneity in the dependent variables. Actually, we had little homogeneity in measures of memory since studies differed profoundly in the used memory tests, retention intervals and retrieval testing methods. This heterogeneity of dependent measures was not avoidable and might in part be responsible for the remaining variance within the categories. To reduce this heterogeneity we did not summarize results of memory tasks of different severity (e.g. recognition and free recall) but rather considered only the results of the free recall task.

For recognition memory, we found that the effect sizes were on average descriptively smaller—almost zero—than the effect sizes for free or cued recall performances. This finding may indicate that recognition memory performance is less suitable to uncover effects of cortisol on memory. Whether this observation reflects differences in task difficulty/sensitivity of differences in involved brain regions (prefrontal versus medial temporal; Brown and Aggleton, 2001; Buckner and Wheeler, 2001; Rugg and Yonelinas, 2003) awaits to be investigated in future neuroimaging studies (de Quervain et al., 2003).

More studies are needed which assess different memory constructs. Currently the number of studies measuring other memory constructs was too small. We found only two studies (Lupien et al., 1999a; Wolf et al., 2001a), which investigated working memory and met the inclusion criteria. Only one study (Kirschbaum et al., 1996) tested effects on procedural memory. Especially working memory is of interest in this research area due to the high number of GRs in the prefrontal cortex of primates (see Lupien and Lepage (2001)). Only after the publishing of more experiments, will we be able to meta-analytically test if cortisol differentially influences short-term/working, declarative and procedural memory.

Studies using psychosocial stress to activate the HPA axis have observed different effects of stress on memory for high versus low cortisol stress-responders (e.g. Takahashi et al., 2004). The interesting and important issue of individual differences in the responsiveness to pharmacologically administered glucocorticoids has received little attention as of to date. Such differences might be able to account for some of the variance observed within as well as between studies. Individual differences could reflect genetic factors (e.g. Wust et al., 2004), differences in tissue glucocorticoid sensitivity (e.g. Rohleder et al., 2003) or could be caused by differences in lifetime cortisol exposure (Lupien et al., 2002b). Attempts to characterize 'cortisol responder' and 'non-responder' appears to be a fruitful venue for future pharmacological studies.

Most studies in the present meta-analysis used a delay between initial treatment and cognitive testing of at least 30 min, but see Lupien et al. (1999a) and Hsu et al. (2003) for exceptions. Most study authors suggest that genomic effects (mediated via the two GC receptors) underlie the behavioural changes observed in humans. However, in rodents behavioural studies, for instance on exploratory reactivity (Sandi et al., 1996) as well as electrophysiological studies (e.g. Joels, 2001) also

reported rapid GC effects (within minutes) which most likely reflect non-genomic GC actions. More studies on rapid GC effects in the human would be desirable.

We only analyzed studies with young healthy subjects. Some previous experiments observed changes in the response to cortisol treatment with aging or psychiatric disease (Lupien et al., 1994, 1999b, 2002b; Wolf et al., 2001a, 2002; Porter et al., 2002; Bremner et al., 2004). In the future with more studies at hand it would be interesting to investigate the effects of aging or disease meta-analytically. At present this appeared unfeasible.

There are (too) few studies investigating female subjects, most likely reflecting an attempt to avoid the fluctuation in sex hormones which by themselves might modulate cognition or GC sensitivity (Hampson, 1990; Rohleder et al., 2001, 2003). Only six of 16 studies investigated samples of both sexes and no study investigated only females. Furthermore, only one of the studies with mixed sex samples controlled menstrual cycle status and only two controlled for the use of oral contraceptives (Newcomer et al., 1999; Monk and Nelson, 2002). So, our findings cannot easily be generalized to women. However, none of the studies which used mixed sex sample observed and/or reported sex differences. The situation might be different for studies using stressors, as here sex differences have been reported in rodents (e.g. Luine, 2002; Beck and Servatius, 2003; Shors et al., 2004) as well as in humans (Wolf et al., 2001b).

Furthermore, there is a lack of studies comparing effects of different doses of cortisol on memory. Currently there are only four studies available which used multiple cortisol doses (Beckwith et al., 1986; Newcomer et al., 1999; Lupien et al., 1999a; Abercrombie et al., 2003). Therefore, we were unable to test for the presence of an inversed U-shaped dose response curve as observed in behavioural and electrophysiological animal studies (see McEwen and Sapolsky (1995), Lupien and McEwen (1997) and Sapolsky (2003) for review).

Another limitation is that there is only one human study (de Quervain et al., 2000) investigating the effect of cortisol on memory consolidation by administering the hormone immediately after learning, which is in contrast to the large number of animal studies using this approach (see Roozendaal (2002) for review). To evaluate whether an enhancing effect of cortisol on consolidation also occurs in humans, as suggested by Buchanan and Lovallo (2001), more studies are needed which attempt to directly replicate the findings obtained in rodents.

Furthermore, we did not analyze the influence of valence or arousal on the effect of cortisol on memory since only four published studies systematically investigated this issue. Those studies differed substantially in their used methods and designs. In contrast to Abercrombie et al. (2003), three studies reported that the effects of GCs are modulated by arousal or valence (Buchanan and Lovallo, 2001; Tops et al., 2003; Rimmele et al., 2003). It is conceivable that cortisol and emotional arousal might interact differently depending on the memory phase tested. Indeed while Buchanan and Lovallo (2001) observed that the beneficial effects of cortisol on memory consolidation is only detectable for arousing pictures, we just recently observed that the impairing effect of cortisol on retrieval is stronger for emotionally arousing words (Kuhlmann et al., 2005). Again more studies are needed in order to evaluate the effects of stimuli valence using meta-analysis. These studies are especially important since they might be of more relevance for psychiatric disorders like depression or PTSD than studies using mostly neutral learning material.

The most severe limitation of this meta-analysis is that our findings are based on a relatively small number of studies—especially in the created subcategories. However, 16 studies or even less is not uncommon for meta-analyses to present moderator analyses—especially if the inclusion criteria are strict (Hedges and Olkin, 1985; Kaylor et al., 1987; Benschop et al., 1998; Hogervorst et al., 2000; Sack et al., 2001; van Emmerik et al., 2002; Sauro et al., 2003; Deacon and Abramowitz, 2004). With the small number of studies available we had to use a categorical approach (Hedges, 1994) which implicates a loss of information. With a larger number of studies the use of a general linear model would have been possible. This would have enabled us to estimate the continuous influence of several variables on the effect sizes simultaneously and also allowed the detection of interactions between two or more predictors (e.g. time of day and retention interval). Such a linear model should be based on at least 20 studies and additionally requires a ratio between the number of predictors and the number of included studies of at least 1:15 in order to estimate regression coefficients appropriately (Hedges and Olkin, 1985; Rustenbach, 2003).

Publication bias is an important issue in meta-analysis because it threatens the internal and the external validity of the meta-analytical findings and raises the option that obtained results reflect publishing practice. Since the number of studies in

our meta-analysis is small we investigated the publication bias using a method recommended by Wang and Bushman (1998). The obtained results suggest that a publication bias is unlikely and support the idea that our effect sizes are interpretable and valid.

In sum, our research synthesis documents that the acute effects of cortisol on memory are not always beneficial or detrimental but depend on several modulating variables. Quantitative evidence is provided that the effects of cortisol substantially depend on the time of cortisol application in the course of a study. Cortisol given before recall impairs declarative memory retrieval. In contrast, we could not uncover a clear effect in studies which administered cortisol before learning. Further analysis of these studies indicates that studies conducted in the morning appear to find impairing effects, while studies in the afternoon might find enhancing or no effects. Although a differentiated picture of the acute effects of cortisol on memory has evolved over the last decade much work is ahead of the scientific community.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the German Research Foundation (DFG; WO 733/3-1; WO 733/6-1). The authors wish to thank Prof. Krauth and Dr. Rustenbach for their most helpful statistical comments. We thank Stefanie Holdmann for language editing. The following authors provided additional data from their studies and thereby contributed to the success of this meta-analysis: H.C. Abercrombie; T.W. Buchanan; G. Domes; D.J. de Quervain; S.J. Lupien; R.H. McAllister-Williams; C. Monk; J.W. Newcomer and M. Tops.

References

Abercrombie, H.C., Kalin, N.H., Thurow, M.E., Rosenkranz, M.A., Davidson, R.J., 2003. Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. Behav. Neurosci. 117, 505–516.

Beck, K.D., Servatius, R.J., 2003. Stress and cytokine effects on learning: what does sex have to do with it? Integr. Physiol Behav. Sci. 38, 179–188.

Beckwith, B.E., Petros, T.V., Scaglione, C., Nelson, J., 1986. Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. Physiol. Behav. 36, 283–286.

Begg, C.B., 1994. Publication bias. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), The Handbook of Research Synthesis. Russell Sage, New York, NY, pp. 399–409.

Belanoff, J.K., Gross, K., Yager, A., Schatzberg, A.F., 2001. Corticosteroids and cognition. J. Psychiatr. Res. 35, 127–145.

Benschop, R.J., Geenen, R., Mills, P.J., Naliboff, B.D., Kiecolt-Glaser, J.K., Herbert, T.B., van der, P.G., Miller, G.E., Matthews, K.A., Godaert, G.L., Gilmore, S.L., Glaser, R., Heijnen, C.J., Dopp, J.M., Bijlsma, J.W., Solomon, G.F., Cacioppo, J.T., 1998. Cardiovascular and immune responses to acute psychological stress in young and old women: a meta-analysis. Psychosom. Med. 60, 290–296.

Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G., Newcomer, J.W., Charney, D.S., 2004. Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. Biol. Psychiatry 55, 811–815.

Brown, M.W., Aggleton, J.P., 2001. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus?. Nat. Rev. Neurosci. 2, 51–61.

Buchanan, T.W., Lovallo, W.R., 2001. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. Psychoneuroendocrinology 26, 307–317.

Buckner, R.L., Wheeler, M.E., 2001. The cognitive neuroscience of remembering. Nat. Rev. Neurosci. 2, 624–634.

Buss, C., Wolf, O.T., Witt, J., Hellhammer, D.H., 2004. Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. Psychoneuroendocrinology 29, 1093–1096.

Cohen, J., 1988. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. LEA, New York, NY.

Deacon, B.J., Abramowitz, J.S., 2004. Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. J. Clin. Psychol. 60, 429–441.

De Kloet, E.R., Ratka, A., Reul, J.M., Sutanto, W., Van Eekelen, J.A., 1987. Corticosteroid receptor types in brain: regulation and putative function. Ann. N.Y. Acad. Sci. 512, 351–361.

De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joels, M., 1998. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr. Rev. 19, 269–301.

De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., Joels, M., 1999. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?. Trends Neurosci. 22, 422–426.

de Quervain, D.J., Roozendaal, B., Nitsch, R.M., McGaugh, J.L., Hock, C., 2000. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. Nat. Neurosci. 3, 313–314.

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

de Quervain, D.J., Wolf, O.T., Forster, A., Kollias, S., Hock, C., Nitsch, R.M., Roozendaal, B., Conrad, C.D., 2004. Memory impairment under chronic glucocorticoid treatment is reversible after discontinuation of the treatment. Soc. Neurosci. (abstract).

Diamond, D.M., Bennett, M.C., Fleshner, M., Rose, G.M., 1992. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. Hippocampus 2, 421–430.

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

Flood, J.F., Vidal, D., Bennet, E.L., Orme, A.E., Vasquez, S., Jarvik, M.E., 1978. Memory facilitating and anti-amnestic effects of corticosteroids. Pharmacol. Biochem. Behavior 8, 81–87.

Glass, G.V., 1976. Primary secondary, and meta-analysis of research. Educ. Res. 5, 3–8.

Gold, P.W., Drevets, W.C., Charney, D.S., 2002. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. Biol. Psychiatry 52, 381–385.

Haberlandt, K., 1999. Human Memory. Exploration and Application. Allyn and Bacon, Boston, MA.

Hall, J.A., Rosenthal, R., Tickle-Degnen, L., Mosteller, F., 1994. Hypotheses and problems in research synthesis. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), The Handbook of Research Synthesis. Roussel Sage Foundation, New York, NY, pp. 17–28.

Hampson, E., 1990. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. Brain Cogn. 14, 26–43.

Hedges, L.V., 1994. Fixed effect models. In: Cooper, H. (Ed.), The Handbook of Research Synthesis. Roussel Sage Foundation, New York, NY, pp. 285–299.

Hedges, L.V., Olkin, I., 1985. Statistical Methods for Meta-analysis. Academic Press, Orlando, FL.

Hogervorst, E., Williams, J., Budge, M., Riedel, W., Jolles, J., 2000. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience 101, 485–512.

Hsu, F.C., Garside, M.J., Massey, A.E., McAllister-Williams, R.H., 2003. Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl) 167, 431–442.

Joels, M., 2001. Corticosteroid actions in the hippocampus. J. Neuroendocrinol. 13, 657–669.

Kaylor, J.A., King, D.W., King, L.A., 1987. Psychological effects of military service in Vietnam: a meta-analysis. Psychol. Bull. 102, 257–271.

Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W., Hellhammer, D.H., 1996. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. Life Sci. 58, 1475–1483.

Kovacs, G.L., Teledgdy, G., Lissak, K., 1976. 5-Hydroxytryptamine and the mediation of pituitary-adrenocortical hormones in the extinction of active avoidance behaviour. Psychoneuroendocrinology 1, 219–230.

Kuhlmann, S., Kirschbaum, C., Wolf, O.T., 2005. Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. Neurobiol. Learn. Mem. 83, 158–162.

Luine, V., 2002. Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. Stress 5, 205–216.

Lupien, S.J., Lepage, M., 2001. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. Behav. Brain Res. 127, 137–158.

Lupien, S.J., McEwen, B.S., 1997. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res. Brain Res. Rev. 24, 1–27.

Lupien, S., Lecours, A.R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N.P., Meaney, M.J., 1994. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. J. Neurosci. 14, 2893–2903.

Lupien, S.J., Gillin, C.J., Hauger, R.L., 1999a. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose–response study in humans. Behav. Neurosci. 113, 420–430.

Lupien, S.J., Nair, N.P., Briere, S., Maheu, F., Tu, M.T., Lemay, M., McEwen, B.S., Meaney, M.J., 1999b. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. Rev. Neurosci. 10, 117–139.

Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Briere, S., Menard, C., Ng Ying Kin, N.M., Nair, N.P., 2002a. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. Psychoneuroendocrinology 27, 401–416.

Lupien, S.J., Wilkinson, C.W., Briere, S., Ng Ying Kin, N.M., Meaney, M.J., Nair, N.P., 2002b. Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. J Clin. Endocrinol. Metab. 87, 3798–3807.

Matt, G.E., Cook, T.D., 1994. Threats to the validity of research syntheses. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), The Handbook of Research Syntheses. Russell Sage Foundation, New York, NY, pp. 503–520.

McEwen, B.S., Sapolsky, R.M., 1995. Stress and cognitive function. Curr. Opin. Neurobiol. 5, 205–216.

Monk, C.S., Nelson, C.A., 2002. The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: a behavioral and event-related potential investigation. Neuropsychopharmacology 26, 505–519.

Newcomer, J.W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., Bardgett, M.E., 1994. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. J. Neurosci. 14, 2047–2053.

Newcomer, J.W., Selke, G., Melson, A.K., Hershey, T., Craft, S., Richards, K., Alderson, A.L., 1999. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. Arch. Gen. Psychiatry 56, 527–533.

Oitzl, M.S., Reichardt, H.M., Joels, M., De Kloet, E.R., 2001. Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. Proc. Natl Acad. Sci. USA 98, 12790–12795.

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

Orwin, R.G., 1994. Evaluating coding decisions. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), Handbook of Research Synthesis. Russell Sage, New York, NY, pp. 139–162.

Pavlides, C., Kimura, A., Magarinos, A.M., McEwen, B.S., 1994. Type I adrenal steroid receptors prolong hippocampal long-term potentiation. Neuroreport 5, 2673–2677.

Porter, R.J., Barnett, N.A., Idey, A., McGuckin, E.A., O'Brien, J.T., 2002. Effects of hydrocortisone administration on cognitive function in the elderly. J. Psychopharmacol. 16, 65–71.

Reul, J.M., De Kloet, E.R., 1985. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology 117, 2505–2511.

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

Rohleder, N., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., Engel, R., Kirschbaum, C., 2001. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. Psychosom. Med. 63, 966–972.

Rohleder, N., Wolf, J.M., Kirschbaum, C., 2003. Glucocorticoid sensitivity in humans-interindividual differences and acute stress effects. Stress 6, 207–222.

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

Roozendaal, B., Griffith, Q.K., Buranday, J., de Quervain, D.J., McGaugh, J.L., 2003. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 1328–1333.

Roozendaal, B., McReynolds, J.R., McGaugh, J.L., 2004. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. J. Neurosci. 24, 1385–1392.

Rosenthal, R., 1994. Parametric measures of effect size. In: Cooper, H., Hedges, L.V. (Eds.), The Handbook of Research Synthesis. Russell Sage Foundation, New York, NY, pp. 231–244.

Rugg, M.D., Yonelinas, A.P., 2003. Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. Trends Cogn. Sci. 7, 313–319.

Rustenbach, J.S., 2003. Metaanalyse, Eine anwendungsorientierte Einführung. Hans Huber, Bern, CH.

Sack, M., Lempa, W., Lamprecht, F., 2001. Study quality and effect-sizes—a metaanalysis of EMDR-treatment for posttraumatic stress disorder. Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 51, 350–355.

Sandi, C., Venero, C., Guaza, C., 1996. Novelty-related rapid locomotor effects of corticosterone in rats. Eur. J. Neurosci. 8, 794–800.

Sapolsky, R.M., 2003. Stress and plasticity in the limbic system. Neurochem. Res. 28, 1735–1742.

Sauro, M.D., Jorgensen, R.S., Pedlow, C.T., 2003. Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review. Stress 6, 235–245.

Schwarzer, R., 1989. Meta-Analysis Programs. [5.3]. Free University, Berlin.

Shors, T.J., Falduto, J., Leuner, B., 2004. The opposite effects of stress on dendritic spines in male vs. female rats are NMDA receptor-dependent. Eur. J Neurosci. 19, 145–150.

Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Tsukasaki, T., Nakama, D., Tanida, S., Kameda, T., 2004. Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans. Neurosci. Lett. 363, 125–130.

Tops, M., van der P, G., Baas, D., Mulder, L.J., Den Boer, J.A., Meijman, T.F., Korf, J., 2003. Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. Psychophysiology 40, 167–173.

Vaher, P., Luine, V., Gould, E., McEwen, B.S., 1994a. Adrenalectomy impairs spatial memory in rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 746, 405–407.

Vaher, P.R., Luine, V.N., Gould, E., McEwen, B.S., 1994b. Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. Brain Res. 656, 71–78.

van Emmerik, A.A., Kamphuis, J.H., Hulsbosch, A.M., Emmelkamp, P.M., 2002. Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. Lancet 360, 766–771.

Wang, M.C., Bushman, B.J., 1998. Using the normal quantile plot to explore meta-analytic data sets. Psychol. Methods 3, 46–54.

Wolf, O.T., 2003. HPA axis and memory. Bes. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 17, 287–299.

Wolf, O.T., Convit, A., McHugh, P.F., Kandil, E., Thorn, E.L., De Santi, S., McEwen, B.S., de Leon, M.J., 2001a. Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. Behav. Neurosci. 115, 1002–1011.

Wolf, O.T., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., McEwen, B.S., Kirschbaum, C., 2001b. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. Psychoneuroendocrinology 26, 711–720.

Wolf, O.T., Convit, A., Thorn, E., de Leon, M.J., 2002. Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. Psychoneuroendocrinology 27, 777–789.

Wust, S., Van Rossum, E.F., Federenko, I.S., Koper, J.W., Kumsta, R., Hellhammer, D.H., 2004. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 565–573.

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®

8.3 Anhang III

Veränderungen der Stimmung bei gesunden, jungen Frauen nach psychosozialen Stress – Effekte einer Vorbehandlung mit Cortisol (Studie III)

Het, S. & Wolf, O.T.

Behavioral Neuroscience (2007), 121 (1), 11-20

Behavioral Neuroscience
2007, Vol. 121, No. 1, 11–20

Copyright 2007 by the American Psychological Association
0735-7044/07/$12.00 DOI: 10.1037/0735-7044.121.1.11

Mood Changes in Response to Psychosocial Stress in Healthy Young Women: Effects of Pretreatment With Cortisol

Serkan Het and Oliver T. Wolf
University of Bielefeld

Effects of cortisol on human mood during stress situations are still incompletely understood, although this topic has important clinical implications. In this experiment, the mood of 44 healthy young women (all oral contraceptive users) was examined. A double-blind, randomized, placebo-controlled time series paradigm was used. Subjects were treated with either 30-mg cortisol or placebo orally. Forty-five minutes later, subjects attended a psychosocial stress procedure (Trier Social Stress Test; TSST; C. Kirschbaum, K. M. Pirke, & D. H. Hellhammer, 1993). The course of the subjects' mood as well as salivary cortisol and alpha-amylase levels were measured before and after the TSST. With regard to mood, it was found that the groups did not differ in mood before the TSST. After stress exposure, the subjective ratings of current mood state of cortisol-treated women were significantly less negative than that of placebo-treated subjects. These findings show that raising cortisol levels prior to acute stress has a protective effect on mood during stress situations. Results are discussed with regard to the context of specific adaptive effects of cortisol and the role of cortisol in posttraumatic stress disorder.

Keywords: cortisol, hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, mood, stress, posttraumatic stress disorder (PTSD)

Cortisol in humans and corticosterone in rodents are the primary and most important glucocorticoids (GCs). Cortisol is synthesized in specific cells of the adrenal glands, released in the peripheral blood flow, and controlled in its production centrally by the complex feedback system of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joels, 1998; McEwen, 2000; Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). Different physiological and psychological stress situations lead to an enhanced activation of the HPA axis and result in an increased cortisol secretion. Besides their hormonal actions at the periphery of the body, GCs also influence multiple brain functions. A substantial amount of studies have investigated the effects of cortisol on cognitive functions like memory (Het, Ramlow, & Wolf, 2005; Lupien & McEwen, 1997), attention (Ellenbogen, Schwartzman, Stewart, & Walker, 2002; Schmidt, Fox, Goldberg, Smith, & Schulkin, 1999), or perception (Carpenter & Gruen, 1982; Erickson, Drevets, & Schulkin, 2003; Fehm-Wolfsdorf et al., 1993). Effects of the hormone on affective processes like mood have been investigated less frequently. These studies, however, may have important clinical implications for several psychiatric or neuroendocrine disorders (major depression, posttraumatic stress disorder [PTSD], Addison's disease, morbus Cushing).

Serkan Het and Oliver T. Wolf, Department of Psychology, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany.

The present work was supported by German Research Foundation Deutsche Forschungsgemeinschaft Grant DFG WO 733/7-1. We thank Hannah Miss and Patrick Kok for conducting the Trier Social Stress Tests and helping with subject recruitment and data entry.

Correspondence concerning this article should be addressed to Oliver T. Wolf, Department of Psychology, University of Bielefeld, Postfach 10 01 31, D-33501, Bielefeld, Germany. E-mail: oliver.wolf@uni-bielefeld.de

First, evidence that cortisol may influence mood was reported by Addison (1855), who observed depressive symptomatology in patients with adrenal insufficiency that cleared in response to cortisol replacement. Later, Stoll (1952) also linked euphoria to adrenal insufficiency. These historic reports show already that there appears to be no linear relationship between cortisol and mood. In line with these observations, patients with morbus Cushing, who have elevated cortisol levels in response to a tumor, show symptoms of depression or euphoria (Sonino & Fava, 2001). Similarly, patients undergoing chronic GC treatment report feelings of depression or euphoria (Brown & Suppes, 1998; Buchman, 2001; Ling, Perry, & Tsuang, 1981). It seems that hyper- as well as hypocortisolemia can be associated with pathological mood alternations. Of course, it has to be noted that these findings are from clinical studies and cannot be interpreted causally; therefore, placebo-controlled studies in healthy subjects are warranted. Previous studies on this topic can be divided into two groups. There are studies in which cortisol effects on mood under resting circumstances have been investigated as well as studies in which the relationship between cortisol and mood under circumstances of stress has been reviewed.

In studies conducted in resting experimental situations, it has been found that cortisol treatment sometimes leads to an enhancement of feelings of wakefulness and activity (e.g., Born, Hitzler, Pietrowsky, Pauschinger, & Fehm, 1988; Pietrowsky, Krug, Fehm, & Born, 1992; Wachtel & de Wit, 2001). However, several studies in which the effect of cortisol on memory performances was primarily investigated failed to reveal acute effects on mood (e.g., Abercrombie, Kalin, Thurow, Rosenkranz, & Davidson, 2003; Buchanan & Lovallo, 2001; Buss, Wolf, Witt, & Hellhammer, 2004; Kuhlmann, Kirschbaum, & Wolf, 2005; Kuhlmann & Wolf, 2006; Monk & Nelson, 2002; Rimmele, Domes, Mathiak, & Hautzinger, 2003; Tops et al., 2003). It might be that the arousal

induced by the cognitive tasks or the anticipation has overruled potentially subtle acute cortisol effects on mood or arousal. In contrast, in several studies, more chronic (several days) treatment with GCs has led to dysphoric mood or negative emotions (e.g., Bender, Lerner, & Kollasch, 1988; Gift, Wood, & Cahill, 1989; McCabe & Corry, 1978; Plihal, Krug, Pietrowsky, Fehm, & Born, 1996; Schmidt et al., 1999; Sharfstein, Sack, & Fauci, 1982; Wolkowitz et al., 1990).

There are, however, studies in which cortisol's relationships to mood during stress has been investigated. These studies are based on the observation that stress situations lead to alterations in mood, usually in a negative direction. For example, Buchanan, al'Absi, and Lovallo (1999) observed an increase in a stress situation with negative affective quality (public speech task) and a decrease in a humorous situation (watching a laughter inducing film) with regard to salivary cortisol concentration. It has been oberved in other studies (e.g., al'Absi et al., 1997; Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999; Kudielka, Schommer, Hellhammer, & Kirschbaum, 2004; Kuhlmann, Piel, & Wolf, 2005) that stress leads to increased cortisol levels and a decrease in mood.

There is one study of healthy subjects in which cortisol concentrations are manipulated in order to investigate the effect of cortisol on mood during a potentially stressful situation. Reuter (2002) administered cortisol or placebo before exposing the subjects to a stress-inducing or a neutral movie. As expected, subjects under placebo scored higher in negative mood after viewing the negative movie. Cortisol led to reduced scores in anger and higher scores in joy and activity compared with placebo treatment. In the neutral-movie condition, cortisol selectively enhanced activity. Cortisol levels did not change in response to the stressful movie in subjects treated with placebo, indicating that this video-based stressor was not strong enough to increase HPA activity, a finding in agreement with a recent meta-analyis (Dickerson & Kemeny, 2004). Nevertheless, the data suggest that although cortisol acutely may not be able to induce a specific mood on its own, the hormone, however, could have adaptive functions that help one to cope emotionally with situations of under- or overstimulation (Reuter, 2002).

In line with this observation is a recent study reporting that patients with social phobia report reduced anxiety in a psychosocial stress paradigm (the Trier Social Stress Test; TSST) when treated with 25 mg cortisone before stress exposure (Soravia et al., 2006). The authors of the latter study suggest that the ability of cortisol to impair emotional memory retrieval (de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock, 2000; Kuhlmann, Kirschbaum, & Wolf, 2005; Roozendaal, 2002) may be accountable for the positive effects. Phobic patients may retrieve less negative phobia-related memories after cortisol treatment.

The above-mentioned concepts could also be of relevance for PTSD. PTSD patients often have lower basal cortisol levels, probably reflecting an enhanced negative feedback (Yehuda, 2001). These neuroendocrine alternations may already be present prior to trauma exposure, possibly reflecting a vulnerable predisposition to stress (Yehuda et al., 2000, 2005). Placebo-controlled pilot studies in intensive care unit patients suggest that cortisol treatment may prevent the occurrence of PTSD in response to a life-threatening emergency procedure (Schelling, Roozendaal, & de Quervain, 2004). Moreover, low-dose cortisol treatment has beneficial effects on PTSD symptoms, which could reflect the impairing action on trauma-related memory retrieval as well as potentially adaptive functions on the affective tone of the patients (Aerni et al., 2004).

On the basis of these previous findings, we hypothesize that cortisol has protective effects on mood during a situation with strong emotional load (e.g., psychosocial stress). If cortisol plays an adaptive role in affect regulation during or after stress, then subjects who show high cortisol concentration before or during a stress situation, like the subjects of Reuter (2002) or Soravia et al. (2006), should cope better with the emotional load of such situations than subjects with a regular or even blunted cortisol secretion.

We tested this hypothesis in a double-blind, randomized, and placebo-controlled experiment. For this purpose, we administered cortisol or placebo, respectively, to young healthy women and investigated the course of the subject's mood states before and after a psychosocial stress paradigm. On the basis of the findings by Kirschbaum et al. (1999; Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer, 1995; Kirschbaum, Wust, & Hellhammer, 1992), we included only women who used oral contraceptives in order to assure a blunted-free cortisol stress response. For the cortisol pretreatment, we chose a dosage of 30-mg cortisol, which is comparable with the doses used in previous experiments on this topic by Reuter (2002) and Soravia et al. (2006).

Method

Subjects and Screening

Forty-four healthy medication-free, female, nonsmoking volunteers with a mean age of 22.7 years ($SD \pm 2.5$) and a mean body mass index (BMI) of 21.1 ($SD \pm 2.2$) were recruited for this study among students of the University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany. All subjects used hormonal oral contraceptives (monophasic preparation, with an ethinylestradiol concentration between 0.02 mg and 0.035 mg, and a progesterone derivative), which leads to a blunted-free cortisol response in the used stress paradigm (Kirschbaum et al., 1999). Subjects were tested during the 15th and the 21st day of the intake of their oral contraceptives. The volunteers underwent a brief medical and psychological examination on a day prior to testing in order to check the following exclusion criteria: acute or chronic physiological or psychological diseases, age younger than 18 or older than 40 years, BMI (weight in kg/height in m^2) outside the normal range between 18 and 26, and previous experience with the stress protocol. To exclude subjects with depression, the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (ADS-L; Hautzinger & Bailer, 1993), originally developed by Radloff (1977), was administered. Subjects above the cutoff sum score of 24 were excluded. Subjects were instructed to refrain from physical exercise and eating and drinking anything but water for 1 hr prior to testing. The subjects received detailed verbal and written information about the study and provided written consent. The study protocol was approved by the National Ethics Committee of the German Psychological Association.

Psychometric State Measures

To assure the absence of pretreatment differences in trait measures between the experimental groups, all subjects had to com-

plete a German version of Costa and McCrae's (1992) questionnaire on the Big Five personality factors prior to the day of investigation: Neuroticism, Extraversion, Openness to Experience, Agreeableness, and Conscientiousness (Revised NEO Personality Inventory; Ostendorf & Angleitner, 2004). A further questionnaire on the preferred stress coping strategies (Stressverarbeitungsfragebogen-120 [Stress Coping Inventory]; Janke, Erdmann, Kallus, & Boucsein, 1997) was used. This questionnaire measures whether someone makes use of stress-enhancing (negative strategies) or stress-reducing strategies (positive strategies). Finally, chronic stress was assessed with a German questionnaire (Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress [The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress]; Schulz & Schlotz, 1998) that measured the dimensions workload, labor stress, social stress, absence of positive feedback, worries, and intrusive memories.

Experimental Design and Procedure

This study is based on a double-blind, placebo control group design, with repeated measures of salivary cortisol, salivary alpha-amylase (sAA), and mood. The time course of the experiment is shown in Figure 1.

At first, after arrival at the laboratory, the subjects were asked about their current well-being, and their heart rate (HR), blood pressure (RR), and blood sugar were monitored in order to control whether the subjects refrained from physical exercise and eating prior to testing. Fifteen minutes later, subjects received orally placebo or 30-mg (3 times 10-mg) cortisol (hydrocortisone, Hoechst, Germany). Salivary samples were collected eight times (see Figure 1) with Salivette sampling devices (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) because of measure-free salivary cortisol levels as a measure of HPA activity (Kirschbaum & Hellhammer, 1989, 1994) and to measure sAA as an indirect measure of the activity of the sympathetic nervous system (SNS; van Stegeren, Rohleder, Everaerd, & Wolf, 2005).

To examine the effects of cortisol treatment on subjective emotional experience in a stressful setting, current emotional state was measured five times (see Figure 1) using two questionnaires (see below).

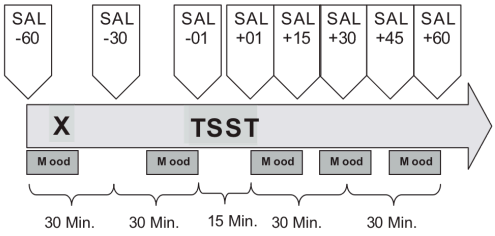

Figure 1. Outline of the experiment. One session took about 2 hr and 15 min. During this time, a total of eight saliva (SAL) samples were obtained, three before and five after the stressor (the Trier Social Stress Test; TSST). "Mood" stands for subjective mood rating with two questionnaires (the Profile of Mood States and Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen [Multidimensional Mood questionnaire]; MDBF). The "X" indicates the point when cortisol (30 mg) or placebo was administered (15 min after arrival).

One hour after arrival at the laboratory, the subjects were exposed to a 12-min psychosocial stressor. The TSST was performed similarly to the description provided by Kirschbaum et al. (1993). The meta-analytical review by Dickerson and Kemeny (2004) showed that stress procedures like the TSST are quite effective in eliciting a significant HPA response. Beside this, in several studies, the TSST has been found to be effective in eliciting negative mood states (e.g., Kudielka et al., 2004; Kuhlmann, Piel, & Wolf, 2005). Forty minutes after the TSST, the subjects were debriefed by the committee. After 2.5 hr, the subjects were paid for their participation and asked to guess whether they had received cortisol or placebo. All experimental sessions took part in the late afternoon (4–7 p.m.), close to the circadian cortisol trough.

Measurement of mood. Current emotional state was measured five times. The questionnaires were given 15 min and 45 min after arrival at the lab and 1, 45, and 60 min after the stress procedure. The subjective mood ratings were obtained from the 24 adjectives in a German mood questionnaire (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen [Multidimensional Mood questionnaire; MDBF]; Steyer, Schwenkmezger, Notz, & Eid, 1997). The MDBF is a short, multidimensional, self-evaluative questionnaire that describes the current mood state of an individual on the three dimensions "good versus bad mood," "wakefulness versus sleepiness," and "calmness versus restlessness."

In addition, the 19 emotional adjectives from the German version of the Profile of Mood States (POMS; Dalbert, 1992), originally developed by McNair, Lorr, and Doppelman (1971), were used. The POMS measures current subjective mood states on the four mood dimensions "sadness," "hopelessness," "tiredness," and "anger." The scores of the first three dimensions can be summarized to a general scale of "current positive emotional state," which was used as an outcome measure in the present study. At all time points, the two questionnaires were given to each subject in randomized order.

Saliva sampling and biochemical analysis. Saliva samples were obtained 15 min before and 15 min after treatment and 1 min before and 1, 15, 30, 45, and 60 min after the TSST (see Figure 1).

Saliva was used to measure free cortisol as well as sAA levels and were collected using Salivette sampling devices. Samples were stored at −20 °C until biochemical analysis. Free cortisol levels were measured using a commercially available Luminescent-immunoassay (Immuno-Biological Laboratories, Hamburg, Germany). The sAA was measured by using a quantitative enzyme kinetic method, as described in detail elsewhere (Rohleder, Nater, Wolf, Ehlert, & Kirschbaum, 2004). Inter- and intraassay variations were below 15%.

Statistical analysis. Initial group differences with regard to personality factors, amount of chronic stress, preferred coping strategies, HR, RR, blood sugar, age and BMI were analyzed using Wilcoxon's Mann-Whitney U test and Student's t test, respectively. Analyses of variance (ANOVA) for repeated measures were performed on the results of cortisol, sAA, and the subjective mood ratings to reveal possible time and/or treatment effects. If the assumption of sphericity was violated, then degrees of freedom were adjusted by using the Greenhouse–Geisser procedure. Specific time points of interest were analyzed with Student's t test, and Hedges' unbiased effect size d (Hedges & Olkin, 1985) was calculated for mood. The subjects' guess about their treatment was analyzed using Fisher's exact test for contingency tables. All

statistical calculations were performed using SPSS 11.0 for Mac OS X statistical package. Level of significance was overall defined as $p < .05$.

Results

Description of the Sample

The two groups did not differ with respect to age ($Mean_{Cortisol} = 22.23$ [± .50 *SEM*]; $Mean_{Placebo} = 23.64$ [± .56 *SEM*], $p = .07$) and BMI ($Mean_{Cortisol} = 21.16$ [± .50 *SEM*]; $Mean_{Placebo} = 21.07$ [± .45 *SEM*], $p = .90$). They also did not differ in any of the trait measures assessed with the psychological questionnaires prior to testing (data not shown). In addition, the subjects could not infer whether they had been treated with cortisol or with placebo. Only 4 subjects of each group thought to have been treated with cortisol, whereas 18 subjects of each group did not. Four subjects had to be excluded from the analysis of the sAA either because of very high values probably reflecting sample contaminations or because of an insufficient amount of sampled saliva. One of them also was excluded from the cortisol analysis.

Cortisol and sAA

The TSST caused an activation of both the HPA and the SNS system, as can be seen by the data of cortisol and sAA shown in Table 1.

With regard to salivary cortisol, the cortisol and placebo group differed significantly at all times of measurement after the pharmacological treatment in their concentrations of salivary cortisol but did not differ at baseline. Thus, an ANOVA for repeated measures revealed a significant effect of time, $F(2.7, 111.1) = 19.1$, $p < .01$; group, $F(1, 41) = 73.4$, $p < .01$; and a Time × Group interaction, $F(2.7, 111.1) = 19.2$, $p < .01$. As shown in Table 1, the placebo-treated group showed a small but significant increase in salivary cortisol concentrations in response to the TSST. Comparing the salivary cortisol concentration 1 min before the TSST with its concentration 15 min after this stress procedure within the control group, the paired t test revealed a significant result, $t(21) = -3.3$, $p < .01$. The cortisol-treated subjects showed a significant increase in salivary cortisol concentration at all time points after treatment compared with their own baseline and the placebo group ($ps < .01$).

With regard to the sAA, the groups were similar at baseline, as shown in Table 1. Both groups showed an increase after the TSST. An ANOVA for repeated measures revealed a significant effect of time, $F(2.5, 93.6) = 16.3$, $p < .01$, and a nonsignificant effect of a Time × Group interaction, $F(2.5, 93.6) = 1.5$, $p = .23$. On a descriptive level, cortisol-treated subjects appeared to show a less pronounced rise in sAA, but this failed to reach significance.

Subjective Mood Ratings

Cortisol pretreatment had an effect on mood reported immediately after stress. For the dimension "bad versus good mood," the cortisol-treated group showed higher values than the placebo-treated group. This indicates that they were less affected by the stress exposure. The groups were similar at baseline but began to differ after stress exposure. On the "bad versus good mood" dimension, shown in Figure 2, the groups differ significantly 1 min after the TSST, $t(42) = -2.3$, $p < .05$. Hedges' unbiased effect size was $d = 0.68$. An ANOVA for repeated measures, however, revealed a significant effect of time, $F(2.9, 119.8) = 21.2$, $p < .01$, but only a trend for the Time × Group interaction, $F(2.9, 119.8) = 2.1$, $p = .1$.

The differences between both groups on the "wakefulness versus sleepiness" dimension and on the "calmness versus restlessness" dimension at the time point 1 min after the TSST were not significant ($p > .05$). Again, ANOVAs for repeated measures revealed only a significant main effect of time (data not shown).

Table 1
Salivary Cortisol and Alpha-Amylase Levels of Cortisol- and Placebo-Treated Subjects During the Course of the Experiments

	Salivary cortisol				Salivary alpha amylase			
	Cortisol group		Placebo group		Cortisol group		Placebo group	
Variable	*M*	±*SEM*	*M*	±*SEM*	*M*	±*SEM*	*M*	±*SEM*
Time before TSST								
−60	5.71	0.75	5.70	0.45	41.85	8.34	37.20	6.73
−45[a]								
−30	141.14[b]	32.95	5.54	0.44	45.79	7.56	39.64	6.08
−01	223.04[b]	36.95	4.98	0.37	41.22	6.17	38.15	6.93
Time after TSST								
+01	189.22[b]	26.85	5.00	0.36	78.65	15.49	100.43	17.82
+15	173.71[b]	25.40	6.55	0.53	38.23	5.63	47.71	7.91
+30	206.89[b]	22.04	6.09	0.59	38.36	5.76	50.08	8.24
+45	224.28[b]	19.44	5.64	0.47	47.44	8.39	43.35	6.98
+60	217.28[b]	19.04	5.08	0.39	45.02	8.36	45.66	7.37

Note. Salivary samples were collected before the Trier Social Stress Test (TSST) in 30-min and after the TSST in 15-min intervals. Both groups showed a significant increase in salivary alpha-amylase (sAA) levels in response to the TSST, but the two treatment groups did not differ significantly in their sAA levels over the course of the study.
[a] Represents time when pharmacological treatment (oral cortisol or oral placebo) took place. [b] Significant increase (compared with the baseline and placebo-treated group) in the cortisol group after treatment.

Results of the POMS scale "current positive emotional state" are shown in Figure 3. Similar to the "good versus bad mood" dimension of the MDBF, the cortisol-treated subjects showed, on average, higher values than the placebo-treated group after the TSST. The groups differed significantly immediately after the TSST, $t(42) = -1.7$, $p < .05$. Hedges' unbiased effect size was estimated with $d = 0.51$. An ANOVA for repeated measures showed no significant effect of time, $F(2.7, 108.4) = 1.7$, $p > .05$, or Time × Group interaction, $F(2.7, 108.4) = 1.4$, $p = .26$, but a trend for the effect of group, $F(1, 40) = 3.1$, $p = .08$. On a descriptive level, cortisol-treated subjects reported more positive emotional state at all three measurements after stress.

Associations Between Subjective Mood Ratings and sAA Levels

In order to test whether changes in sAA levels (delta increase in response to the stressor) were associated with changes in mood (delta decreases in MDBF and POMS scores), several correlations were performed. Neither for the entire sample nor for the two treatment groups were significant correlations between sAA changes and mood changes observed (data not shown).

Discussion

The goal of the present study was to investigate the influence of pharmacologically increased cortisol level on the course of the current mood state of female oral contraceptives users participating in a psychosocial stress paradigm. On the basis of previous work (Reuter, 2002; Soravia et al., 2006), we expected that cortisol pretreatment might have a stress-buffering effect on mood.

The neuroendocrine results show that, as expected, female subjects who were treated with 30-mg cortisol showed a significant strong increase in salivary cortisol concentration 30 min after cortisol treatment. Cortisol levels in this group remained significantly elevated throughout the course of the study and were similar to previous studies from our laboratory (Kuhlmann & Wolf, 2006). These levels were in the upper physiological range, as induced by severe stress (Deinzer, Kirschbaum, Gresele, & Hellhammer, 1997; Fenz & Epstein, 1967; Leino, Leppaluoto, Ruokonen, & Kuronen, 1999a, 1999b; Roth, Breivik, Jorgensen, & Hofmann, 1996; Schedlowski & Tewes, 1992).

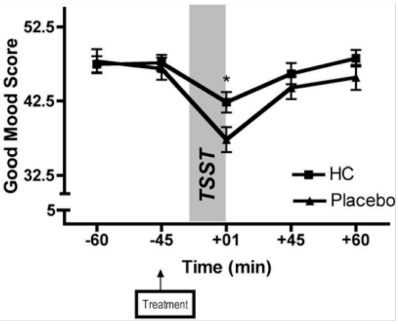

Figure 2. Results of the Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen [Multidimensional Mood questionnaire] (MDBF) for women treated with cortisol or placebo before being exposed to a laboratory stressor (the Trier Social Stress Test; TSST). The values of the *x*-axis (Time) indicate the minutes prior to stress exposure (− 60 and −45) and the minutes poststress exposure (+01, +45, +60). The stressor had a length of 15 min. The curves show means and their standard errors of the "bad versus good mood" dimension of the MDBF. Higher scores indicate more positive mood. HC = hydrocortisone. $^{*}p < .05$ in the planned single comparison between the placebo- and cortisol-treated group.

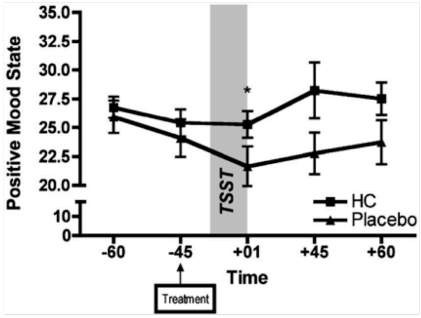

Figure 3. Results of the Profile of Mood States (POMS) for women treated with cortisol or placebo before being exposed to a laboratory stressor (the Trier Social Stress Test; TSST). The values of the *x*-axis (Time) indicate the minutes prior to stress exposure (− 60 and −45) and the minutes poststress exposure (+01, +45, +60). The stressor had a length of 15 min. The curves are the means and their standard errors and describe the POMS dimension "current positive mood state." The higher the score, the more positive is the current mood. HC = hydrocortisone. $^{*}p < .05$ in the planned single comparison between the placebo- and cortisol-treated group.

Subjects of the placebo group showed a mild but significant increase in salivary cortisol levels in response to the stressor, which is in line with previous studies investigating women using hormonal contraceptive. As found by Kirschbaum et al. (1999, 1995, 1992), oral contraceptive use leads to a blunted increase in free salivary cortisol levels in response to acute stress. In contrast, the ACTH response as well as the total cortisol response determined out of serum are similar to that of naturally cycling women (Kirschbaum et al., 1999). We decided to study these subjects in order to investigate the effects of cortisol on mood in the context of a blunted acute reactivity of HPA. Future studies are needed in order to test the occurrence of similar effects in naturally cycling women or men.

The results on the sAA show that a general increase in sAA in response to the TSST is in line with previous findings (Nater, La Marca et al., 2005; Nater, Rohleder et al., 2005). Cortisol-treated subjects had, on a descriptive level, a smaller stress-induced increase than placebo-treated subjects. This would indicate a reduced response of the SNS in response to stress, which would be in line with the subjective mood ratings. However, this difference is not significant, and therefore one may only cautiously think that enhanced cortisol levels reduce adrenergic reactivity. It is interesting to note that Soravia et al. (2006) also observed a trend toward a reduced (or delayed) HR increase in combination with a faster HR

recovery in their phobic patients treated with cortisone prior to social stress exposure.

The present study's results on the subjective mood ratings show that cortisol-treated subjects developed, on average, less negative mood states compared with placebo-treated subjects after acute stress exposure. After the stress situation, both groups showed a decrease in positive mood ("bad versus good mood" dimension of the MDBF), but the decrease was less pronounced in cortisol-treated subjects. Therefore, cortisol-treated subjects reported significantly more positive mood directly after stress. The same results were obtained on the "positive mood" dimension of the POMS. Furthermore, the results on both the POMS and MDBF show that the groups did not differ in subjective ratings after cortisol treatment. This suggests that there is no acute effect of cortisol treatment on mood in a resting situation, which is in line with previous observations (e.g., Pietrowsky et al., 1992). The groups differed only in current mood states immediately after the TSST and tended to do so for the rest of the course of the experiment. The conducted ANOVAs, which included all five measurement points during the course of the study, only revealed trends for a Cortisol × Time interaction (MDBF) or a cortisol main effect (POMS). This can be attributed to the fact that the effects were only observable immediately after stress exposure at a time when the placebo group reported a strong decrease in positive mood. Effect size calculations for this time point revealed that the effects were at least 0.5 in size (i.e., subjects treated with cortisol differed from subjects treated with placebo in their subjective mood ratings, on average, at least half a standard deviation). According to Cohen (1988), these effects can be considered as moderate effects. The two groups did not differ in dimensions of wakefulness and calmness, which may indicate that cortisol treatment does not influence these dimensions of mood in a psychosocial stress situation.

The reduction in stress-induced negative affect under the condition of high cortisol is in line with the experimental findings of Reuter (2002) in healthy male subjects and Soravia et al. (2006) in phobic patients. Reuter (2002) reported only on trends or significant effects if alpha level is defined as .1. Soravia et al. (2006) found a significant reduction in self-reported fear of patients with social phobia who attended the TSST and were treated before with cortisone (25 mg). Similar to these researchers, we found that increasing cortisol levels leads to a reduction in stress-induced negative affect. The present study as well as the previous studies just discussed used medium to large doses of cortisol (20–40 mg). It therefore remains to be investigated whether a smaller cortisol dose (e.g., 5 mg) also has stress protective properties on mood.

Some of the differences between the present study's findings and that of Reuter (2002) can probably be attributed to the stress procedure Reuter (2002) used in contrast to ours and the experiment of Soravia et al. (2006). As elaborated in detail by the meta-analytical findings of Dickerson and Kemeny (2004), laboratory stress procedures combining socioevaluative threat with uncontrollability are more effective in activating the HPA axis than stress-inducing films, as used by Reuter (2002). Nevertheless, these findings on cortisol effects on mood under stress conditions are in line with Reuter's (2002) assumption of a protective effect of cortisol on mood in the context of stress.

Our results as well as those of the two previous studies could suggest that an anticipatory cortisol increase prior to a stressful event may be adaptive because it could reduce or abolish the negative effects of the stressful situations on mood. This may help coping with the stress situation. In fact, several previous studies have observed strong anticipatory cortisol increases prior to announced stressful events (e.g., an oral exam). However, these changes have not been consistently linked to the impact of the stressor on mood (e.g., Armario, Marti, Molina, de Pablo, & Valdes, 1996; Lacey et al., 2000).

Whether the present study's findings also indicate that a stronger cortisol response during a stressful episode has stress protective effects on mood or anxiety remains to be established. Soravia et al. (2006) observed in her placebo-treated phobic patients that a higher cortisol stress response was associated with a smaller increase in self-reported anxiety. Having said this, most studies with healthy nonpsychiatric subjects reported either no association between the cortisol response and changes in mood or a stronger decrease in mood in those subjects showing a more pronounced HPA stress response (e.g., Kudielka, Schmidt-Reinwald, Hellhammer, Schurmeyer, & Kirschbaum, 2000; von Känel et al., 2005).

One might speculate that the present findings could be of relevance for stress-associated psychiatric conditions like PTSD. In an extreme stress situation, reduced basal cortisol levels and/or a blunted cortisol stress response may lead to stronger and maybe more persistent changes in affect. Thus, people who chronically show a blunted HPA (re)activity and experienced enormous stress situations like a trauma could be more vulnerable to developing PTSD. This hypothesis would be in line with observations of reduced basal cortisol levels in these patients (Yehuda, 2002). More support comes from observations that lower cortisol levels after trauma are predictive of the future development of PTSD (Delahanty, Raimonde, & Spoonster, 2000). In addition, PTSD can be prevented with cortisol treatment in an intensive care unit setting (Schelling et al., 2004). Finally, initial evidence has been presented that low-dose cortisol treatment might reduce some of the core PTSD symptoms (Aerni et al., 2004). In the context of PTSD, however, effects of cortisol on emotional memory retrieval have also to be considered (Aerni et al., 2004).

A remaining question is how these stress protective and adaptive effects of cortisol might be mediated. Several possible mechanisms should be discussed briefly. Cortisol binds to the glucocorticoid receptor (GR), which is distributed widely in the brain, including in the prefrontal cortex (PFC), and with higher affinity to the mineralocorticoid receptor (MR), which is mostly concentrated in limbic areas (De Kloet, Oitzl, & Joels, 1999; De Kloet, Ratka, Reul, Sutanto, & Van Eekelen, 1987; De Kloet et al., 1998). In addition, cortisol can influence several catecholaminergic (adrenergic, dopaminergic, serotonergic) neurotransmitter systems via rapid nongenomic mechanisms (Joels, 2000).

Davidson (2002; Davidson & Irwin, 1999) and Dolan (2002) showed that emotional processes involve a complex neural network involving the PFC, amygdala, insula, basal ganglia, and anterior cingulate. The PFC has been especially linked to the control of the amygdala (Davidson, 2002) and the HPA axis stress response (Diorio, Viau, & Meaney, 1993). It could be that cortisol treatment before the TSST has modulated these pathways, resulting in a significant difference in the emotionality of placebo- and cortisol-treated subjects after stress. Wang et al. (2005) provided neuroimaging evidence that the cerebral blood flow of the right ventral PFC and the left insula/putamen area increases during

stress. These activations correlated positively with subjective stress ratings, cortisol level, and HR. It may be that the effects of cortisol on the PFC reduce the emotional response to stress. Of course, this behavioral study does not allow researchers to conclude what brain region is crucial in mediating the stress protective effects of cortisol pretreatment observed in the present study. Thus, neuroimaging studies on this topic are warranted.

A further hypothesis to explain the results of the present study could focus on central extrahypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) systems, which are crucially involved in anxiety (Landgraf, 2005) and depression (Mitchell, 1998; Nemeroff, 1996). It has long been recognized that CRH is not only involved in the initiation of the neuroendocrine stress response but also acts as a neurotransmitter in the CNS. Of special relevance for the present findings are the innervations of noradrenergic systems in the locus coeruleus (LC) and the central nucleus of the amygdala (Mitchell, 1998). These areas are crucially involved in anxiety and the emotional response to stress. Cortisol exerts negative feedback on hypothalamic neurons; thus, cortisol-treated subjects of the present study may have had reduced negative affect resulting from a reduced central CRH secretion in response to the stressor. However, in conditions of chronically elevated GC levels, the activity of the CRF system in the amygdala is increased rather than decreased (Schulkin, Morgan, & Rosen, 2005).

Another possible explanation for the effects of cortisol on mood after stress is based on the fact that cortisol administration reduces emotional memory retrieval when administered before retention testing (Buchanan, Tranel, & Adolphs, 2006; Het et al., 2005; Kuhlmann, Kirschbaum, & Wolf, 2005; Kuhlmann, Piel, & Wolf, 2005; Roozendaal, Okuda, de Quervain, & McGaugh, 2006). Memory retrieval may play a role in coping with experiences of stress, and so indirectly may influence mood as well. The more positive mood of subjects treated with cortisol may result from a slight impairment in retrieving the just-experienced negative stress episode and/or from a reduced retrieval of previous negative episodes related to the stressor. Cortisol-treated subjects may be prevented from reflecting on their mistakes and perceived failure in the TSST situation, and this might protect them from a decrease in positive affect state after stress. According to this hypothesis, Soravia et al. (2006) suggested that elevated cortisol levels may reduce stimulus-induced fear of phobic subjects by inhibiting retrieval of previous fearful episodes. The authors speculated that beneficial effects of cortisol for the prevention (Schelling et al., 2001, 2004) or treatment (Aerni et al., 2004) of PTSD might be mediated by a similar mechanism.

Of course, the present study has to be replicated, and additional research is needed. We only tested women who were using oral contraceptives, so research in naturally cycling women is warranted. In this context, there should also be an analysis of possible gender differences with regard to these findings because previous studies of emotional responding have found that women are more emotionally expressive than men and that there are differences in processing (Hamann & Canli, 2004; Kring & Gordon, 1998).

We tested all subjects in the late afternoon, a time when endogenous basal cortisol levels are relatively low. Because the effects of stress on mood may be dependent on the time of day (Kudielka et al., 2004), studies conducted in the morning would be informative. In addition, we only assessed the effects on mood. Future studies might consider using a broader psychometric approach by including measures of anxiety, aggression, depression, and the like. The descriptive observation that cortisol-treated women had lower sAA levels also calls for a more elaborate assessment of SNS reactivity during stress (e.g., HR, HR variability, plasma catecholamine levels) in future studies on this topic. It would also be interesting to investigate potential brain correlates of these effects using functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography, electroencephalograpy (see, e.g., Schmidt et al., 1999; Wang et al., 2005) in a similar experiment. Such an investigation would allow a localization of the stress-buffering effects of cortisol in the human brain. On the basis of previous observations, effects on the PFC as well as the limbic system are conceivable.

In summary, we report the first experimental study on the effects of cortisol pretreatment on psychosocial stress-induced mood changes in healthy young women. The present study's results suggest that cortisol has a beneficial and adaptive effect in this context by preventing or reducing stress-associated mood impairments. The findings indicate that the stress-reducing effect of cortisol pretreatment is not restricted to phobic populations (Soravia et al., 2006). Furthermore, the present findings could be of relevance for a better understanding of the development of PTSD in trauma-exposed people with a reduced basal or a reduced stress responsive HPA system.

References

Abercrombie, H. C., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Rosenkranz, M. A., & Davidson, R. J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience, 117,* 505–516.

Addison, T. (1855). *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. London: Highley.

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

al'Absi, M., Bongard, S., Buchanan, T., Pincomb, G. A., Licinio, J., & Lovallo, W. R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to public speaking and mental arithmetic stressors. *Psychophysiology, 34,* 266–275.

Armario, A., Marti, O., Molina, T., de Pablo, J., & Valdes, M. (1996). Acute stress markers in humans: Response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology, 21,* 17–24.

Bender, B. G., Lerner, J. A., & Kollasch, E. (1988). Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 27,* 720–725.

Born, J., Hitzler, V., Pietrowsky, R., Pauschinger, P., & Fehm, H. L. (1988). Influences of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology, 20,* 145–151.

Brown, E. S., & Suppes, T. (1998). Mood symptoms during corticosteroid therapy: A review. *Harvard Review of Psychiatry, 5,* 239–246.

Buchanan, T. W., al'Absi, M., & Lovallo, W. R. (1999). Cortisol fluctuates with increases and decreases in negative affect. *Psychoneuroendocrinology, 24,* 227–241.

Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology, 26,* 307–317.

Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2006). Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learning & Memory, 13,* 382–387.

Buchman, A. L. (2001). Side effects of corticosteroid therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology, 33,* 289–294.

Buss, C., Wolf, O. T., Witt, J., & Hellhammer, D. H. (2004). Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology, 29,* 1093–1096.

Carpenter, W. T., Jr., & Gruen, P. H. (1982). Cortisol's effects on human mental functioning. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 2,* 91–101.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New York: Erlbaum.

Costa, P. T. J., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory: Professional manual.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Dalbert, C. (1992). *ASTS - Aktuelle Stimmungsskala (POMS - Profile of Mood States*). Retrieved May 6, 2004, from http://www.erzwiss.uni-halle.de/gliederung/paed/ppsych/sdast.pdf

Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry, 51,* 68–80.

Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences, 3,* 11–21.

Deinzer, R., Kirschbaum, C., Gresele, C., & Hellhammer, D. H. (1997). Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiology and Behavior, 61,* 507–511.

De Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1999). Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences, 22,* 422–426.

De Kloet, E. R., Ratka, A., Reul, J. M., Sutanto, W., & Van Eekelen, J. A. (1987). Corticosteroid receptor types in brain: Regulation and putative function. *Annals of the New York Academy of Sciences, 512,* 351–361.

De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews, 19,* 269–301.

Delahanty, D. L., Raimonde, A. J., & Spoonster, E. (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biological Psychiatry, 48,* 940–947.

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

Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin, 130,* 355–391.

Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience, 13,* 3839–3847.

Dolan, R. J. (2002, November 8). Emotion, cognition, and behavior. *Science, 298,* 1191–1194.

Ellenbogen, M. A., Schwartzman, A. E., Stewart, J., & Walker, C. D. (2002). Stress and selective attention: The interplay of mood, cortisol levels, and emotional information processing. *Psychophysiology, 39,* 723–732.

Erickson, K., Drevets, W., & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 27,* 233–246.

Fehm-Wolfsdorf, G., Soherr, U., Arndt, R., Kern, W., Fehm, H. L., & Nagel, D. (1993). Auditory reflex thresholds elevated by stress-induced cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology, 18,* 579–589.

Fenz, W. D., & Epstein, S. (1967). Gradients of physiological arousal in parachutists as a function of an approaching jump. *Psychosomatic Medicine, 29,* 33–51.

Gift, A. G., Wood, R. M., & Cahill, C. A. (1989). Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Nursing Studies, 26,* 281–286.

Hamann, S., & Canli, T. (2004). Individual differences in emotion processing. *Current Opinion in Neurobiology, 14,* 233–238.

Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS*) [Center for Epidemiological Studies-Depression Scale]. Weinheim, Germany: Beltz-Verlag.

Hedges, L. V., & Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press.

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

Janke, W., Erdmann, G., Kallus, K. W., & Boucsein, W. (1997). *Stressverarbeitungsfragebogen (SVF120*) [Stress Coping Inventory]. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber.

Joels, M. (2000). Modulatory actions of steroid hormones and neuropeptides on electrical activity in brain. *European Journal of Pharmacology, 405,* 207–216.

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology, 22,* 150–169.

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology, 19,* 313–333.

Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine, 61,* 154–162.

Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology, 28,* 76–81.

Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1995). Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology, 20,* 509–514.

Kirschbaum, C., Wust, S., & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine, 54,* 648–657.

Kring, A. M., & Gordon, A. H. (1998). Sex differences in emotion: Expression, experience, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology, 74,* 686–703.

Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., Schurmeyer, T., & Kirschbaum, C. (2000). Psychosocial stress and HPA functioning: No evidence for a reduced resilience in healthy elderly men. *Stress, 3,* 229–240.

Kudielka, B. M., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology, 29,* 983–992.

Kuhlmann, S., Kirschbaum, C., & Wolf, O. T. (2005). Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. *Neurobiology of Learning and Memory, 83,* 158–162.

Kuhlmann, S., Piel, M., & Wolf, O. T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *Journal of Neuroscience, 25,* 2977–2982.

Kuhlmann, S., & Wolf, O. T. (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behavioral Neuroscience, 120,* 217–223.

Lacey, K., Zaharia, M. D., Griffiths, J., Ravindran, A. V., Merali, Z., & Anisman, H. (2000). A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology, 25,* 339–356.

Landgraf, R. (2005). Neuropeptides in anxiety modulation. *Handbook of Experimental Pharmacology, 169,* 335–369.

Leino, T. K., Leppaluoto, J., Ruokonen, A., & Kuronen, P. (1999a). Neuroendocrine responses and psychomotor test results in subjects participating in military pilot selection. *Aviation Space and Environmental Medicine, 70,* 571–576.

Leino, T. K., Leppaluoto, J., Ruokonen, A., & Kuronen, P. (1999b). Neuroendocrine responses to psychological workload of instrument flying in student pilots. *Aviation Space and Environmental Medicine, 70,* 565–570.

Ling, M. H., Perry, P. J., & Tsuang, M. T. (1981). Side effects of corticosteroid therapy: Psychiatric aspects. *Archives of General Psychiatry, 38,* 471–477.

Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research. Brain Research Reviews, 24,* 1–27.

McCabe, M. S., & Corry, R. J. (1978). Psychiatric illness and human renal transplantation. *Journal of Clinical Psychiatry, 39,* 293–400.

McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Research, 886,* 172–189.

McNair, D. M., Lorr, M., & Doppelman, L. F. (1971). *EITS manual for Profile of Mood States*. San Diego, CA: EdITS.

Mitchell, A. J. (1998). The role of corticotropin releasing factor in depressive illness: A critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 22,* 635–651.

Monk, C. S., & Nelson, C. A. (2002). The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: A behavioral and event-related potential investigation. *Neuropsychopharmacology, 26,* 505–519.

Nater, U., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M. M., et al. (2005). Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity—associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology, 31,* 49–58.

Nater, U., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., et al. (2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology, 55,* 333–342.

Nemeroff, C. B. (1996). The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: New findings and new directions. *Molecular Psychiatry, 1,* 336–342.

Ostendorf, F., & Angleitner, A. (2004). *Neo-PI-R: Neo-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae* [NEO-PI-R: Costa and McCrae's revised NEO Personality Inventory]. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber.

Pietrowsky, R., Krug, R., Fehm, H. L., & Born, J. (1992). The effect of "stress hormones" on emotional sensitivity. *Zeitschrift für Experimentelle und Angewandte Psychologie, 39,* 278–298.

Plihal, W., Krug, R., Pietrowsky, R., Fehm, H. L., & Born, J. (1996). Corticosteroid receptor mediated effects on mood in humans. *Psychoneuroendocrinology, 21,* 515–523.

Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: A self-reported depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement, 1,* 385–401.

Reuter, M. (2002). Impact of cortisol on emotions under stress and nonstress conditions: A pharmacopsychological approach. *Neuropsychobiology, 46,* 41–48.

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

Rohleder, N., Nater, U. M., Wolf, J. M., Ehlert, U., & Kirschbaum, C. (2004). Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: An indicator of sympathetic activity? *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032,* 258–263.

Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory, 78,* 578–595.

Roozendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D. J., & McGaugh, J. L. (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience, 138,* 901–910.

Roth, W. T., Breivik, G., Jorgensen, P. E., & Hofmann, S. (1996). Activation in novice and expert parachutists while jumping. *Psychophysiology, 33,* 63–72.

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews, 21,* 55–89.

Schedlowski, M., & Tewes, U. (1992). Physiological arousal and perception of bodily state during parachute jumping. *Psychophysiology, 29,* 95–103.

Schelling, G., Briegel, J., Roozendaal, B., Stoll, C., Rothenhausler, H. B., & Kapfhammer, H. P. (2001). The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biological Psychiatry, 50,* 978–985.

Schelling, G., Roozendaal, B., & de Quervain, D. J. (2004). Can posttraumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids? *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032,* 158–166.

Schmidt, L. A., Fox, N. A., Goldberg, M. C., Smith, C. C., & Schulkin, J. (1999). Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults. *Psychoneuroendocrinology, 24,* 461–483.

Schulkin, J., Morgan, M. A., & Rosen, J. B. (2005). A neuroendocrine mechanism for sustaining fear. *Trends in Neurosciences, 28,* 629–635.

Schulz, P., & Schlotz, W. (1998). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung [The Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress (TICS): Scale construction, statistical testing, and validation of the scale work overload]. *Diagnostica, 45,* 8–19.

Sharfstein, S. S., Sack, D. S., & Fauci, A. S. (1982). Relationship between alternate-day corticosteroid therapy and behavioral abnormalities. *Journal of the American Medical Association, 248,* 2987–2989.

Sonino, N., & Fava, G. A. (2001). Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs, 15,* 361–373.

Soravia, L. M., Heinrichs, M., Aerni, A., Maroni, C., Schelling, G., Ehlert, U., et al. (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 103,* 5585–5590.

Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). *MDBF - Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen* [Multidimensional Mood questionnaire]. Goettingen, Germany: Hogrefe Verlag.

Stoll, W. A. (1952). Psychopathology of morbus Addison. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 70,* 195–196.

Tops, M., van der, P. G., Baas, D., Mulder, L. J., Den Boer, J. A., Meijman, T. F., et al. (2003). Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. *Psychophysiology, 40,* 167–173.

van Stegeren, A., Rohleder, N., Everaerd, W., & Wolf, O. T. (2005). Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology, 31,* 137–141.

von Känel, R., Kudielka, B. M., Preckel, D., Hanebuth, D., Herrmann-Lingen, C., Frey, K., et al. (2005). Opposite effect of negative and positive affect on stress procoagulant reactivity. *Physiology and Behavior, 86,* 61–68.

Wachtel, S. R., & de Wit, H. (2001). Lack of effect of intravenous hydrocortisone on mood in humans: A preliminary study. *Behavioural Pharmacology, 12,* 373–376.

Wang, J., Rao, H., Wetmore, G. S., Furlan, P. M., Korczykowski, M.,

Dinges, D. F., et al. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 102,* 17804–17809.

Wolkowitz, O. M., Rubinow, D., Doran, A. R., Breier, A., Berrettini, W. H., Kling, M. A., et al. (1990). Prednisone effects on neurochemistry and behavior: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry, 47,* 963–968.

Yehuda, R. (2001). Biology of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 17*(Suppl. 62), 41–46.

Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine, 346,* 108–114.

Yehuda, R., Bierer, L. M., Schmeidler, J., Aferiat, D. H., Breslau, I., & Dolan, S. (2000). Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *American Journal of Psychiatry, 157,* 1252–1259.

Yehuda, R., Mulherin Engel, S., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., & Berkowitz, G. S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90,* 4115–4118.

Received August 8, 2006
Revision received November 16, 2006
Accepted November 16, 2006 ■

Call for Papers *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*
Special Section on Source Memory: Integrating Cognitive Behavioral and Cognitive Neuroscience Approaches

The *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* invites manuscripts for a special section on source memory, to be compiled by guest editors Marcia K. Johnson and Mieke H. Verfaellie, working together with journal Associate Editor John Dunlosky. The goal of the special section is to showcase high-quality research that brings together behavioral, neuropsychological, and neuroimaging approaches to understanding the cognitive and neural bases of source memory. We are seeking cognitive behavioral studies that integrate cognitive neuroscience findings in justifying hypotheses or interpreting results and cognitive neuroscience studies that emphasize how the evidence informs cognitive theories of source memory. In addition to empirical papers, focused review articles that highlight the significance of cognitive neuroscience approaches to cognitive theory of source memory are also appropriate.

The submission deadline is June 1, 2007. The main text of each manuscript, exclusive of figures, tables, references, or appendixes, should not exceed 35 double-spaced pages (approximately 7,500 words). Initial inquiries regarding the special section may be sent to John Dunlosky (jdunlosk@kent.edu), Marcia K. Johnson (marcia.johnson@yale.edu), or Mieke H. Verfaellie (verf@bu.edu). Papers should be submitted through the regular submission portal for *JEP: Learning, Memory, and Cognition* (http://www.apa.org/journals/xlm/submission.html) with a cover letter indicating that the paper is to be considered for the special section. For instructions to authors and other detailed submission information, see the journal Web site at http://www.apa.org/journals/xlm.

9 Curriculum Vitae

Serkan Het geboren am 12.12.1977 in Essen
ledig

Berufliche Erfahrungen

Seit 04/2008	Wissenschaftlicher Angestellter der Arbeitseinheit Kognitionspsychologie der Psychologischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
Seit 04/2008	Psychologischer Psychotherapeut auf selbstständiger Basis in der Psychotherapeutischen Gemeinschaftspraxis Eigen und Kleinschnittger in Hamm
04/2006 – 03/2008	Psychotherapeut in Ausbildung in der Christoph-Dornier Klinik für Psychotherapie in Münster
04/2005 – 03/2006	Psychotherapeut in Ausbildung in der Psychiatrischen Sektorstation des Fliedner Krankenhauses in Ratingen
10/2003 – 03/2005	Wissenschaftlicher Angestellter im Institut für Experimentelle Psychologie und Psychoneuroendokrinologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
10/1997 – 11/1998	Zivildienst in der stationären Pflegeeinrichtung der Unfallchirurgie der Universitätsklinik Essen
08/1996 – 05/2004	Beratertätigkeit im Einzelhandel in den Filialen Essen, Mülheim, Köln und Mainz der Firma Hallhuber GmbH

Hochschulstudium

Seit 04/2008	Promotionsstudium in Psychologie an der Ruhr-Universität Bochum
04/2005 – 03/2008	Weiterbildender Studiengang Psychotherapie an der Ruhr Universität Bochum
	Abschluss: Staatsexamen (Note: sehr gut)
10/1998 – 10/2003	Diplom-Psychologie an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
	Empirische Diplomarbeit: Stressinduzierte katecholaminerge Veränderungen bei Patienten mit Morbus Addison
	Abschluss: Diplom-Psychologe (Note: mit Auszeichnung)

Schulbildung

08/1984 bis 07/1988	Grundschule Cranachstrasse, Essen
08/1988 bis 05/1997	Gesamtschule Bockmühle, Essen
	Abschluss: Abitur (Note: sehr gut)