

**Psychosozialer Stress, die endokrine  
Stressreaktion und ihr Einfluss auf  
Arbeitsgedächtnisprozesse**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des  
Grades eines Doktors der Naturwissenschaften**

**in der  
Fakultät für Psychologie  
  
der  
Ruhr- Universität Bochum**

**Vorgelegt von:  
Dipl.- Psych. Daniela Schoofs**

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

Referent: Prof. Dr. Oliver T. Wolf

Koreferent: Prof. Dr. Irene Daum

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2009

## *Danksagung*

An erster Stelle möchte ich mich bei unseren studentischen Hilfskräften und allen Versuchspersonen bedanken, die sich in meinen Studien Prüfungen, TSST und CPT stellten und mir so die Untersuchung meiner Fragestellungen überhaupt erst ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Mentor Oliver Wolf, der mich in meinem Promotionsvorhaben und beruflichen Werdegang zu jedem Zeitpunkt unterstützte und mir darüber hinaus immer die Möglichkeit gegeben hat, meine eigenen Ideen in unsere Forschung einzubringen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Irene Daum bedanken, die sich freundlicherweise, trotz zahlreicher weiterer Verpflichtungen, bereit erklärt hat meine Dissertationsschrift als Koreferentin zu begutachten.

Ich danke ebenfalls ganz besonders Serkan Het, der mir stets mit fachlich kompetentem Rat zur Seite stand und mich außerdem mit viel Charme und Humor durch meine Doktorarbeit begleitet hat.

Natürlich möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinem Arbeitskollegen Lars Schwabe und meiner Kollegin und geschätzten Zimmernachbarin Diana Preuß aus der Kognitionspsychologie bedanken, die für mich immer hilfsbereite und (bei Bedarf) aufmunternde Ansprechpartner waren.

Zuletzt möchte ich meiner Familie „Danke“ sagen, die wirklich immer für mich da war und mir in allen Lebensabschnitten Rückhalt bei der Verwirklichung meiner Ziele und Wünsche gegeben hat. Die letzte Danksagung dieser Arbeit gilt meinem Partner Kristian Folta, der mich bereits durch die Höhen und Tiefen bei der Erstellung meiner Diplomarbeit begleitet hat. Auch während meiner gesamten Promotion stand er mir mit fachlicher Kompetenz und persönlicher Unterstützung zur Seite und war für mich eine unschätzbare Hilfe.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. THEORETISCHER HINTERGRUND</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Physiologische Stresskonzepte</b>	<b>4</b>
<i>Walter Cannon</i>	4
<i>Hans Selye</i>	4
<i>Bruce Mc Ewen</i>	5
<b>2.2 Die physiologische Stressreaktion</b>	<b>6</b>
2.2.1 Das sympathische Nervensystem, Adrenalin und Noradrenalin	7
2.2.2 Das Cortisol und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)	9
<b>2.3 Methoden der Stressinduktion</b>	<b>13</b>
2.3.1 Laborstressoren	14
2.3.2 Naturalistische Stressoren	17
<i>Prüfungssituationen als naturalistische Stressoren</i>	18
2.3.3 Zusammenfassung	20
<b>2.4 Die Auswirkungen von Stress auf das Arbeitsgedächtnis</b>	<b>21</b>
2.4.1 Das Arbeitsgedächtnis	22
<i>Das Multispeichermodell nach Baddeley</i>	23
<i>Das Embedded Processes Modell nach Cowan</i>	25
2.4.2 Die Physiologie des Arbeitsgedächtnisses	26
<i>Neuroanatomische Strukturen</i>	27
<i>Transmittersysteme</i>	29
2.4.3 Stress und Arbeitsgedächtnis	32
<i>Tierexperimentelle Studien</i>	32
<i>Humanstudien</i>	34
<b>2.5 Zusammenfassung und Ziele der eigenen Studien</b>	<b>40</b>
<b>3. EMPIRISCHE STUDIE 1</b>	<b>46</b>
„Neuroendocrine stress responses to an oral academic exam: No influence of sex, repeated participation and personality traits.”	
<b>4. EMPIRISCHE STUDIE 2</b>	<b>57</b>
“The stressed student: Influence of written exams and oral presentations on salivary cortisol levels in university students.”	

<b>5. EMPIRISCHE STUDIE 3</b>	<b>74</b>
"Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm."	
<b>6. EMPIRISCHE STUDIE 4</b>	<b>86</b>
"Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men."	
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE</b>	<b>111</b>
<i>Studie 1</i>	111
<i>Studie 2</i>	112
<i>Studie 3</i>	114
<i>Studie 4</i>	115
<b>8. GESAMTDISKUSSION UND AUSBLICK</b>	<b>117</b>
<b>8.1 Die physiologische Stressreaktion von naturalistischen Stressoren im universitären Kontext</b>	<b>111</b>
<i>Der Einfluss der sozial evaluativen Bedrohung</i>	118
<i>Unterschiede in der Stressantwort innerhalb der sozial evaluativen Situationen</i>	119
<b>8.2 Unterschiede zwischen Laborstressoren und naturalistischen Stressoren</b>	<b>121</b>
<i>Die Habituation der Stressantwort</i>	122
<i>Die antizipatorische Stressreaktion</i>	124
<b>8.3 Ausblick: naturalistische Stressoren</b>	<b>127</b>
<b>8.4 Die Auswirkungen von Stress auf das Arbeitsgedächtnis</b>	<b>126</b>
<i>Psychologische Stresseffekte</i>	129
<i>Physiologische Stresseffekte</i>	132
<i>Der Einfluss der Aufgabenschwierigkeit und der exekutiven Funktionen</i>	134
<b>8.5 Ausblick: Stress und Arbeitsgedächtnis</b>	<b>137</b>
<b>9. LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL1-2 &amp; 7-8)</b>	<b>141</b>
<b>Curriculum Vitae</b>	<b>161</b>
<b>Erklärung</b>	<b>166</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	=	Adrenalin
AAS	=	Allgemeines Adaptationssyndrom
ACC	=	Anteriorer cingulärer Cortex (cingulärer Cortex = Gyrus cinguli)
ACh	=	Acetylcholin
ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
AG	=	Arbeitsgedächtnis
ANS	=	Autonomes Nervensystem
BA	=	Brodmann Areale
BLA	=	basolaterale Amygdala
CBG	=	Cortisol bindende(s) Globulin(e)
CRH	=	Corticoliberin
CPT	=	Cold Pressor Test
dB	=	Dezibel
DLPFC	=	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DA	=	Dopamin
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
GC	=	Glucocorticoid(e)
GR	=	Glucocorticoid-Rezeptor(en)
HHNA	=	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse
5-HT	=	Serotonin
HVL	=	Hypophysenvorderlappen (auch Adenohypophyse)
KZG	=	Kurzzeitgedächtnis
LC	=	Locus coeruleus
LH	=	Luteinisierendes Hormon
LZG	=	Langzeitgedächtnis
min	=	Minute
MR	=	Mineralcorticoid-Rezeptor(en)
NA	=	Noradrenalin
NTS	=	Nucleus tractus solitarii
OFC	=	Orbitofrontaler Cortex
PFC	=	Präfrontaler Cortex
PVN	=	Paraventriculärer Nucleus
PNS	=	Parasympathisches Nervensystem
PTSD	=	Posttraumatische Belastungsstörung
sAA	=	Alpha-Amylase (im Speichel)

SNS = Sympathisches Nervensystem  
SPECT = Einzel-Photonen Emissions Tomographie  
(*Single-Photon Emission Computed Tomography*)  
TSST = Trier Sozial Stress Test  
VLPFC = Ventrolateraler präfrontaler Cortex  
ZNS = Zentrales Nervensystem

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> <i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HHNA)</i>	10
<b>Abb. 2:</b> <i>Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley</i>	24
<b>Abb. 3:</b> <i>Arbeitsgedächtnismodell nach Cowan</i>	26
<b>Abb. 4:</b> <i>Schematische Darstellung des Sternberg Paradigmas</i>	36
<b>Abb. 5:</b> <i>Schematische Darstellung des n-back Paradigmas</i>	37
<b>Abb. 6:</b> <i>Differenzwerte der Cortisolkonzentrationen für die naturalistischen Stressoren in der Stress- und Kontrollbedingung</i>	117
<b>Tab.1:</b> <i>Übersichtstabelle Arbeitsgedächtnis und Stress- und/ oder GC-Erhöhungen</i>	39



**“Everybody knows what stress is and nobody knows what it is“**

***Hans Selye, 1973***

## **1. Einleitung**

Im heutigen Sprachgebrauch wird der Begriff „Stress“ mit unangenehmen oder bedrohlichen Situationen und damit einhergehenden negativen Emotionen assoziiert. Stress wird hierbei häufig synonym sowohl für den Stress induzierenden Reiz (Stressor), die Stressantwort als auch für die zwischen Stressor und Stressantwort vermittelnden psychologischen und physiologischen Faktoren gebraucht. Neben dem in der Alltagssprache unspezifischen Gebrauch des Stressbegriffes findet sich auch im wissenschaftlichen Kontext eine Vielzahl von zum Teil recht unterschiedlichen Stressdefinitionen.

Unabhängig von der genauen Definition des Stressbegriffes herrscht jedoch weitestgehend Einigkeit darüber, dass Stress den Versuch der Anpassung des Organismus auf verschiedenartige Belastungen wie Hitze, Kälte oder körperliche Schädigung darstellt. Die physiologische Stressreaktion wie z.B. die Beschleunigung des Herzschlages und die stärkere Blutversorgung von Herz, Lunge und Muskeln stellt hierbei die Leistungsbereitschaft des Körpers für die Bewältigung der veränderten Anforderungen sicher. Diese physiologischen Prozesse sind auf die Aktivierung zweier Stressachsen zurückzuführen, welche die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin über das sympathische Nervensystem (SNS), sowie die Freisetzung von Glucocorticoiden (GC) über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HHNA) bewirken (de Kloet et al., 2005). Auf beide Stressachsen soll an späterer Stelle nochmals genauer eingegangen werden (siehe Abschnitt 2.1).

Um die Effekte von Stress experimentell zu untersuchen, findet man grundlegend zwei unterschiedliche Herangehensweisen. Zum einen kann Stress durch unterschiedliche Verfahren im Labor erzeugt werden (Laborstressoren). Übliche Methoden sind hier die Induktion von körperlichen Belastungen (z.B. Hitze oder Kälte), fordernde kognitive Aufgaben (z.B. Kopfrechnen) oder die Herstellung von Situationen, die eine soziale Beurteilung des Versuchsteilnehmers beinhalten (z.B. eine Rede vor einem Publikum halten). Die andere Möglichkeit besteht darin, die endokrine Stressreaktion dann zu untersuchen, wenn das Individuum mit einem stressvollen Ereignis in seinem persönlichen Alltag konfrontiert ist (sogenannte naturalistische Stressoren, z.B. kritische

Lebensereignisse wie die Trennung vom Partner, medizinische Behandlungen oder Prüfungssituationen). Gerade in Bezug auf die Kategorie der naturalistischen Stressoren fällt die sehr heterogene Befundlage bezüglich der endokrinen Stressantwort in der Literatur auf, mit zum Teil uneindeutigen oder sogar widersprüchlichen Befunden. Dies trifft selbst dann noch zu, wenn man die Betrachtung auf Ergebnisse aus solchen Studien beschränkt, die eine ähnliche Stresssituation, wie z.B. mündliche oder schriftliche Prüfungen in der Schule, Universität oder Beruf untersucht haben (z.B. (Armario et al., 1996; Khaksari et al., 2005; Lewis et al., 2008; Weekes et al., 2006). In diesen Studien werden sowohl deutliche Erhöhungen der Aktivität des SNS und der HHNA (Herbert et al., 1986; Martinek et al., 2003) als auch fehlende endokrinen Stresseffekte berichtet (Spangler, 1997). Fraglich bleibt, durch welche Faktoren die inkonsistenten Ergebnisse verursacht werden. Verschiedene Studien, die die Wirksamkeit unterschiedlicher Laborstressoren untersucht haben, konnten zeigen, dass besonders eine wahrgenommene Bedrohung des Selbstwertes zu einer Aktivierung der Stressantwort führt (Dickerson & Kemeny, 2004b; Kudielka et al., 2009). Dementsprechend kann angenommen werden, dass dieser Aspekt auch eine wichtige Rolle für die Stressreaktion bei naturalistischen Stressoren spielt. In den ersten beiden Studien dieser Arbeit soll daher die endokrine Stressantwort als Reaktion auf zwei unterschiedliche Prüfungssituationen untersucht werden, die sich in ihrem Ausmaß der sozialen Evaluation der Teilnehmer unterscheiden. Während in der ersten Studie die Veränderungen des SNS und der HHNA in Reaktion auf eine mündliche Prüfung gemessen werden, in der die Teilnehmer direkt durch die Prüfer beurteilt werden, findet in der zweiten Studie die Datenerhebung bei einer schriftlichen Prüfung statt. Es ist zu vermuten, dass hier das Ausmaß der evaluativen Komponente deutlich geringer ausfällt, was sich auch in einer verminderten Stressreaktion ausdrücken sollte.

Neben der Frage, wie verschiedene Stressoren die Ausschüttung von Cortisol beeinflussen, ist ebenfalls von Interesse, in welchem Maß sich Stress und/ oder eine erhöhte Aktivität der beiden Stressachsen auf kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen auswirkt (LaBar & Cabeza, 2006; Vedhara et al., 2000; Wolf, 2006). In der aktuellen Literatur werden besonders im Bereich des Langzeitgedächtnisses, und hier vor allem für das deklarative Gedächtnis, eine Vielzahl von Ergebnissen berichtet. Diese legen nahe, dass Stress einen modulierenden Einfluss auf die Informationsverarbeitung in unterschiedlichen Gedächtnisphasen (Enkodierung, Konsolidierung und Abruf) ausübt (z.B. Het et al., 2005; Lupien et al., 2007; Wolf, 2006; Wolf, 2003). Im Gegensatz zur recht umfassenden Literatur bezüglich der Stresseffekte auf das deklarative Gedächtnis, findet man jedoch deutlich weniger Studien, die den

Einfluss von Stress und/ oder erhöhten Cortisolspiegeln systematisch für das Arbeitsgedächtnis (AG) untersucht haben (z.B. Elzinga & Roelofs, 2005b; Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). Dies wäre jedoch ein wichtiger Aspekt, da wiederholt gezeigt wurde, dass das AG nicht isoliert zu betrachten ist, sondern an verschiedenen anderen höheren kognitiven Fähigkeiten wie dem Problemlösen, Langzeitgedächtnisprozessen (Einspeicherung und Abruf), der Handlungsplanung und dem schlussfolgernden Denken maßgeblich beteiligt ist (Purves, 2008). Weiterhin lassen human- und tierexperimentelle Studien vermuten, dass der präfrontale Cortex (PFC) als ein neuroanatomisches Korrelat des AG (Fuster, 2000; Muller & Knight, 2006; Petrides, 2000), durch beide Stressachsen moduliert werden kann. Diese Annahme wird durch Befunde nahegelegt, die im PFC eine große Anzahl glucocorticoidsensitiver Rezeptoren (Patel et al., 2008; Perlman et al., 2007), sowie Eingänge aus noradrenergen Projektionen des Locus coeruleus (LC) gefunden haben. Im zweiten thematischen Teil der Arbeit werden daher in zwei Experimenten (Studie 3 und 4) die Auswirkungen zweier stressinduzierender Labormethoden, eines psychologischen und eines physiologischen Stressors, auf verschiedene Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht. Hierbei werden systematisch die Schwierigkeit (Studie 1) und die Anforderung an exekutive Funktionen durch verschiedene AG-Aufgaben (Studie 4) variiert.

Für ein besseres Verständnis der Fragestellung wird im folgenden Abschnitt eine kurze Übersicht über die Entwicklung des Stresskonzeptes gegeben, bevor die physiologische Stressreaktion des SNS und der HHNA genauer erläutert wird. Im Anschluss daran werden die unterschiedlichen Möglichkeiten der Stressinduktion und ihre Auswirkungen auf die beiden Stressachsen beschrieben. Der letzte thematische Abschnitt wird sich dann mit Effekten von Stress auf das AG beschäftigen. Zu diesem Zweck wird anfänglich das Konzept des AG durch die Darstellung von zwei grundlegenden AG-Modellen eingeführt, bevor der PFC als ein wichtiges neuroanatomisches Korrelat des AG erläutert wird. Abschließend wird der Stand der bisherigen Forschung zu dem Einfluss von Stress und/ oder der erhöhten Aktivität der Stressachsen auf Funktionen des Arbeitsgedächtnisses dargestellt.

## 2. THEORETISCHER HINTERGRUND

### 2.1 Physiologische Stresskonzepte

Der Begriff „Stress“ wurde von dem österreichisch-kanadischen Forscher Hans Selye in das Forschungsfeld eingeführt, der ihn einsetzte, um die körperliche Reaktion von Lebewesen auf äußere Belastungen zu beschreiben (Selye, 1973). Jedoch wurden bereits vor Selye von **Walter Cannon** Studien zum Einfluss von Stress auf den Organismus durchgeführt (Cannon, 1914), auch wenn Cannon selbst hierfür nicht die Bezeichnung Stress gebrauchte, sondern von schädlichen Einflüssen der Umwelt sprach. Er ging davon aus, dass diese schädlichen Einflüsse die Homöostase des Organismus stören. Die **Homöostase** ist dabei ein grundlegendes Funktionsprinzip des Körpers, welches das physiologische Streben nach Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts über Regelkreise beschreibt. Cannons Verständnis der Homöostase beruhte auf der Grundannahme, dass es für jedes physiologische System (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz, Hormonkonzentrationen, Aktivität des Immunsystems, usw.) genau einen optimalen Sollwert gibt, der durch interne Regulationsprozesse aufrecht erhalten werden soll (Goldstein & McEwen, 2002; Neslon, 2005). Gemäß seiner Vorstellung sind solche Reize als Stressoren zu betrachten, die das homöostatische Gleichgewicht des Organismus stören und dadurch eine physiologische Reaktion zur Wiederherstellung des Gleichgewichts auslösen. Cannon fasste diesen Vorgang unter dem Begriff der **fight or flight**-Reaktion zusammen, nachdem er in tierexperimentellen Studien beobachtet hatte, dass verschiedene Stressoren (z.B. Kälte oder Hitze) bei Versuchstieren zu einer körperlichen Aktivierung führten, die z.B. durch eine Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz gekennzeichnet war. Cannon schloss aus seinen Befunden, dass der Organismus durch diese Reaktion in die Lage versetzt wird, auf Veränderungen der Umwelt zu reagieren und sich an diese veränderten Umweltbedingungen anzupassen (Goldstein et al., 2002).

Auch **Hans Selye**, der heute häufig als Begründer der modernen Stressforschung bezeichnet wird, vertrat ein physiologisch orientiertes Stresskonzept. Unter Stress verstand Selye die unspezifische Reaktion des Organismus auf verschiedene Anforderungen (Selye, 1973). Der Ausdruck unspezifisch meint in diesem Zusammenhang, dass unterschiedliche Stressoren zu identischen physiologischen Anpassungsreaktionen des Individuums führen, die dazu dienen, die Homöostase des Organismus wieder herzustellen. Neben dem Stressbegriff prägte Selye den Ausdruck des **allgemeinen Adaptationssyndroms** (AAS) (Selye & Fortier, 1950), um die Reaktion des

## THEORETISCHER HINTERGRUND

Organismus auf einen andauernden (chronischen) Stressor zu beschreiben. Das AAS besteht laut Selye aus (1) Alarmreaktion, (2) Widerstandsphase und (3) Erschöpfungsphase. Nach Selye (1998) bewirkt das Auftreten eines Stressors zunächst die Alarmreaktion, die sich durch eine körperliche Aktivierung auszeichnet. An Versuchstieren führte die Alarmreaktion bei einem andauernden Stressors bereits nach wenigen Tagen zu stressbedingten Veränderungen des Organismus, die sich unter anderem in einer Hypertrophie der Nebennierenrinde und einer reduzierten Immunabwehr manifestierten. Bei einem weiteren Fortbestehen des stressauslösenden Reizes geht die Alarmreaktion in eine Anpassungsphase über, die durch eine erhöhten Toleranz gegenüber dem Stressor charakterisiert ist (Widerstandsphase). Diese erworbene Anpassung ist jedoch zeitlich begrenzt und geht, bei einem Fortbestehen des Stressors, in die Erschöpfungsphase über, in der der Organismus nachhaltige und zum Teil nicht reversible Schädigungen erfährt (Selye, 1998; Selye et al., 1950).

Eine Kritik an der vorangegangenen Stressforschung beruhte darauf, dass die bereits erläuterten Studien besonders auf tierexperimentelle Befunde fokussierten, und daher wenig Aussagen über die psychologischen Effekte von Stress auf den Organismus machen konnten. Zum einen lieferten diese Modelle keine Erklärung dafür, warum der gleiche Reiz bei einigen Individuen eine Stressantwort provoziert, während bei Anderen keine physiologische Reaktion hervorgerufen wird. Weiterhin blieb ungeklärt, warum auch die Antizipation einer Bedrohung (bei physikalischer Abwesenheit eines Reizes) ausreichend ist, um eine Aktivierung der Stressachsen auszulösen (wie z.B. das Wissen um eine bevorstehende Prüfung). In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass auch die individuelle Wahrnehmung und Beurteilung einer Situation oder eines Reizes durch den Organismus von Bedeutung für die Stressantwort sein muss (Nelson, 2005).

Es erfolgte eine Modifikation und Ergänzung der bisherigen Theorien durch das Modell der Allostase, welches durch Peter Sterling und Joseph Eyer geprägt und durch **Bruce McEwen** weiterentwickelt wurde (McEwen, 1998; McEwen & Wingfield, 2003; Nelson, 2005). Im Rahmen dieses Modells wurde Stress als Ereignis definiert, das von einem Individuum als bedrohlich eingeschätzt wird und eine physiologische und behaviorale Stressantwort auslöst (McEwen et al., 2003). Die Bewertung ist dabei von den Erfahrungen, den genetischen Prädispositionen und den Verhaltensmöglichkeiten des Individuums abhängig. In diesem modifizierten Konzept bezieht sich der Begriff **Homöostase**, im Gegensatz zu Cannons Definition, nicht auf alle physiologischen Systeme des Organismus, sondern nur auf solche, die der Aufrechterhaltung der essentiell lebensnotwendigen Funktionen dienen (z.B. pH-Wert, Körpertemperatur).

Homöostase wird als Prozess verstanden, der eine kontrollierte Variable (z.B. Körpertemperatur) in einem konstanten Bereich hält (Sollwert). Abweichungen von diesem Sollwert werden vom System erfasst und durch entsprechende Gegenmaßnahmen behoben. Die homöostatischen Prozesse werden durch die Allostase ergänzt. Der Begriff **Allostase** meint „Stabilität durch Veränderung“ und ist auf alle anderen physiologischen Systeme anzuwenden (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz). Allostase bedeutet, dass es für eine kontrollierte Variable nicht einen fixen Sollwert gibt, sondern dass dieser von den tatsächlichen oder antizipierten Gegebenheiten in der Umwelt des Organismus abhängig ist. So ist z.B. in einer Ruhephase des Organismus eine niedrige Herzfrequenz als Sollwert festgelegt, während für eine Kampf- oder Fluchtsituation der Sollwert (und damit die Herzfrequenz) erhöht, und dadurch die Blutversorgung der Extremitäten gesteigert werden sollte. Nach McEwen sind primäre Mediatoren der Allostase (wenn auch nicht ausschließlich) die Hormone der HHNA, die Katecholamine und Cytokine (McEwen et al., 2003; Nelson, 2005). Jedoch kann es auch zu Fehlfunktionen des Stresssystems kommen (**allostatic load**), wenn der Körper durch die allostatischen Prozesse zu stark beansprucht wird. Dies tritt vor allem dann ein, wenn Stressoren 1) in kurzen Abständen auftreten, 2) die physiologische Stressreaktion nach Ende des Stressors nicht rasch beendet wird, 3) die Stressantwort zu gering ist oder 4) keine Gewöhnung (Habituation) an immer wiederkehrende Stressoren eintritt (McEwen, 1998). Zu den am häufigsten beobachteten Symptome von allostatischer Belastung zählen Bluthochdruck, Schädigungen des Herzens oder der zuführenden Blutgefäße, sowie Fehlfunktionen des Magen-Darm-Traktes (McEwen, 2002; McEwen, 2003; Yehuda & McEwen, 2004). Auch bei vielen affektiven Störungen (z.B. Depressionen, bipolare Störungen) werden dauerhafte Veränderungen der Stressreaktivität beobachtet (Griffin et al., 2005; Grossman et al., 2006; Yehuda, 2006). Allerdings wird hier noch diskutiert, ob und zu welchem Anteil bereits vorliegende Fehlfunktionen der Stressachse das Auftreten einer affektiven Störung begünstigen, oder die Erkrankung selbst Veränderungen der Stressantwort hervorruft.

### 2.2 Die physiologische Stressantwort

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt drei Stresskonzepte vorgestellt wurden, soll im nun folgenden Abschnitt die physiologische Reaktion auf stressauslösende Reize oder Situationen geschildert werden. Die physiologische Stressreaktion wird hauptsächlich über zwei Stressachsen vermittelt: zum einen über den sympathischen Zweig des autonomen Nervensystems, welcher vor allem über die Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wirksam wird, und zum anderen über die HHNA, die die Freisetzung des beim Menschen primären Stresshormons Cortisol steuert.

### 2.2.1 Das sympathische Nervensystem, Adrenalin und Noradrenalin

Das periphere Nervensystem setzt sich aus dem autonomen Nervensystem (ANS, synonym wird auch die Bezeichnung vegetatives Nervensystem verwendet) und dem somatischen Nervensystem zusammen. Während das somatische Nervensystem die Motorik der Skelettmuskulatur und damit die willkürlichen und reflektorischen Körperaktionen steuert, übernimmt das ANS über die Innervation der glatten Muskulatur die Steuerung aller vegetativen Funktionssysteme wie Herzschlag, Blutkreislauf und Verdauung (z.B. Muskeln in der Wand der Blutgefäße, Pupillenmuskulatur, Muskulatur der Blase), die sich im Wesentlichen der bewussten Kontrolle entziehen (Golenhofen, 1997). Das ANS setzt sich seinerseits aus dem Darmnervensystem, dem Parasympathikus und dem Sympathikus zusammen. Während das Darmnervensystem für die Stressantwort keine Rolle spielt und somit nicht weiter ausgeführt wird, sind das parasympathische (PNS) und das **sympathische Nervensystem (SNS)** wesentlich an der physiologischen Stressreaktion beteiligt.

Bis auf wenige Ausnahmen werden alle Organe des Organismus von beiden Systemen innerviert, jedoch mit antagonistischen Effekten. Dies äußert sich darin, dass der parasympathische Zweig eine Entspannungs- oder Erholungsreaktion einleitet (z.B. Verlangsamung des Herzschlages, Aktivierung der Verdauung), während eine erhöhte Aktivität des Sympathikus den Organismus in eine Flucht- oder Kampfbereitschaft versetzt. Die Effekte des SNS werden, neben dem Acetylcholin (ACh), hauptsächlich über die beiden Katecholamine **Adrenalin (A)** und **Noradrenalin (NA)**; synonyme Begriffe sind Epinephrin und Norepinephrin) vermittelt. Alle Katecholamine werden enzymatisch aus der Aminosäure Tyrosin gebildet und über eine sympathische Aktivierung des Nebennierenmarks ausgeschüttet (Zilles & Rehkaemper, 1998).

Ihre Wirkung entfalten A und NA über Rezeptoren an der Zellmembran, wobei die Wirkungsdauer nur Sekunden bis wenige Minuten beträgt, bevor der Abbau durch Enzyme erfolgt (Golenhofen, 1997). An der Zellmembran unterscheidet man vier Rezeptortypen:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. Diese Rezeptoren findet man in den unterschiedlichen Organen der Peripherie und ebenfalls im ZNS. Diese sogenannten adrenergen Rezeptoren sind für A und NA sensitiv und produzieren sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Effekte, jedoch sind die behavioralen Effekte erhöhter Konzentrationen in der Regel erregend (Carlson, 2001). Während  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren postsynaptisch lokalisiert sind, findet man die  $\alpha_2$ -Rezeptoren vor allem präsynaptisch, mit einer inhibitorischen Wirkung auf die NA Ausschüttung (Ferry et al., 1999).

## THEORETISCHER HINTERGRUND

In der Peripherie beeinflusst eine erhöhte Ausschüttung von A den Glukosemetabolismus und führt zu einer Freisetzung von Glukose aus dem Muskelgewebe, wo sie gespeichert wird. Zusammen mit NA sorgt A außerdem dafür, dass der Blutfluss durch eine erhöhte Herzschlagrate und eine damit einhergehende Steigerung des Blutdrucks erhöht wird. Diese Effekte sollen die gesteigerte Energiezufuhr des Organismus sicherstellen, die während einer potentiellen Flucht- oder Kampfsituation erforderlich ist (Carlson et al., 1998). Neben den Effekten auf periphere Organe wirken A und NA auch auf unterschiedliche Strukturen im Gehirn, hier jedoch als Neurotransmitter. Da beide Katecholamine die Blut-Hirn-Schranke nicht direkt passieren können, üben sie ihre Wirkung auf das ZNS durch eine Aktivierung des Nervus Vagus aus. Dieser wirkt auf adrenerge Neurone im Nucleus tractus solitarii (NTS), einem Hirnnervenkern mit Lokalisation im Hirnstamm. Der NTS projiziert dann seinerseits zum Locus coeruleus (LC), einem Kerngebiet der Pons (Zilles & Rehkaemper, 1998). Die Axone des LC weisen zahlreiche Afferenzen zu unterschiedlichen Arealen auf, unter anderem zum Thalamus, zum Hypothalamus, zur Amygdala, zum Septum, zum Hippocampus und zum präfrontalem Cortex. Jedoch sind neben noradrenergen Neuronen im LC auch weitere Nervenzellen in der Medulla oblongata und dem Thalamus lokalisiert.

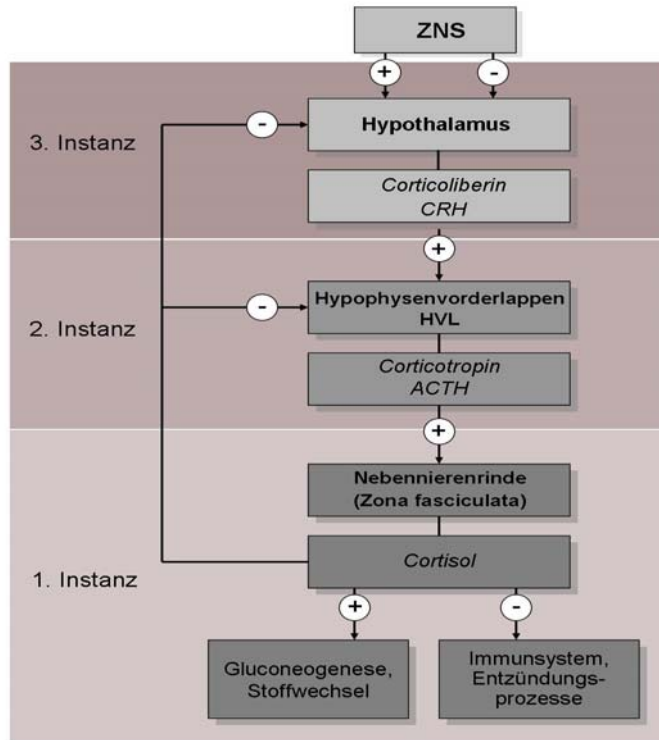
Befunde aus tier- und humanexperimentellen Studien zeigen, dass NA maßgeblich an Prozessen der Gedächtniskonsolidierung und des Gedächtnisabrufs von emotionalen Inhalten über direkte Projekten des NTS auf die Amygdala und damit verbundene mediotemporale Strukturen beteiligt ist (LaBar, 2003; McGaugh, 2004). Eine besondere Rolle kommt hierbei den  $\beta$ -Rezeptoren zu, die in großer Zahl in der Amygdala nachzuweisen sind (Chamberlain et al., 2006; McGaugh, 2004; Phelps & LeDoux, 2005). Jedoch konnten Effekte des NA nicht nur für Strukturen, die mit dem deklarativen Gedächtnis assoziiert werden, gezeigt werden, sondern auch für den PFC, der mit höheren kognitiven Funktionen (z.B. dem Arbeitsgedächtnis) in Zusammenhang gebracht wird. Während niedrige bis moderate NA-Konzentrationen einen positiven Einfluss auf PFC vermittelte Funktionen ausüben, scheinen hohe Konzentrationen, wie sie durch Stress ausgelöst werden, eher negative Effekte zu bewirken (Arnsten & Li, 2005). Studien legen nahe, dass für diese Dissoziationen die unterschiedlichen Rezeptortypen eine wichtige Rolle spielen. Die Verbesserung der PFC Leistung unter moderaten NA Konzentrationen wird der Bindung von NA an  $\alpha_2$ -Rezeptoren zugeschrieben, während bei der NA-Ausschüttung unter Stress das NA auch an die  $\alpha_1$ -Rezeptoren bindet, welche eine deutlich geringere Affinität besitzen, und anscheinend eher zu einer Beeinträchtigung der über den PFC vermittelten Funktionen führen (Arnsten, 2000).



### 2.2.2 Das Cortisol und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HHNA)

Im menschlichen Organismus gilt das **Cortisol** als Hauptvertreter der **Glucocorticoide** (GC), die der Gruppe der Steroidhormone angehören. Steroidhormone sind lipophile Stoffe, die in mehreren enzymatischen Schritten aus Cholesterin synthetisiert werden und aufgrund ihrer Eigenschaften sowohl Zellmembranen als auch die Blut-Hirn Schranke passieren können. Neben den GC werden auch die Mineralcorticoide (z.B. Aldosteron), sowie viele der Sexualhormone (z.B. Progesteron und Testosteron) zu dieser Gruppe gezählt (Golenhofen, 1997).

Die Sekretion von Cortisol wird durch die HHNA kontrolliert (Abb. 1) und beginnt mit der Aktivierung von Neuronen des paraventriculären Nucleus (PVN), einem kleinzelligen Kern des Hypothalamus. Der Hypothalamus liegt an der Schädelbasis und gehört strukturell zum Zwischenhirn (Diencephalon), welches die Steuerung überlebenswichtiger Verhaltensweisen übernimmt (in der englischsprachigen Originalliteratur wird hierbei häufig von den vier F's „*fighting, feeding, fleeing and mating*“ - gesprochen, z.B. Carlson, 2001). Der PVN, als Kerngebiet des Hypothalamus, wird von zahlreichen Gehirngebieten und durch unterschiedliche Transmittersysteme innerviert, besonders sind hier jedoch die adrenergen Eingänge aus dem Nucleus tractus solitarii (NTS) zu nennen, der in der Medulla oblongata und der Pons lokalisiert ist. Der NTS erhält seinerseits Afferenzen aus stresssensitiven limbischen Strukturen wie dem präfrontalen Cortex, dem zentralen Kern der Amygdala und verschiedenen hypothalamischen Kernen (Herman et al., 2003). Die Axone der Neuronen aus dem PVN enden in der Eminentia mediana, die am Eingang des Hypophysenstiels (Infundibulum) zu finden ist. Dort wird das Peptid Corticoliberin (CRH) an das hypophysäre Pfortadersystem abgegeben, welches die Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens (HVL; auch Adenohypophyse) aktiviert und die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) bewirkt (Zilles & Rehkaemper, 1998). CRH und ACTH werden in den Blutkreislauf abgegeben und bewirken in einem letzten Schritt die Synthese und Ausschüttung des Cortisols aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde.



**Abb. 1:** Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HHNA)

(Quelle: Golenhofen, 1997; S. 414)

Die Ausschüttung des Cortisols weist in Abwesenheit von Stressoren eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik auf. Hierbei wird die Ausschüttung des Cortisols aus der Nebennierenrinde in Pulsen bewirkt. Der zirkadiane Rhythmus ist dadurch gekennzeichnet, dass ca. eine Stunde vor dem Aufwachen ein starker Anstieg der Cortisolfreisetzung zu beobachten ist, der etwa eine halbe Stunde nach dem Aufwachen in der höchsten Cortisolkonzentration des Tages gipfelt. Danach ist ein Abfall der basalen Cortisolkonzentrationen zu verzeichnen, wobei der Tiefpunkt (Nadir) in der Nacht verzeichnet wird (Horrocks et al., 1990; Van Cauter, 1990). Eine Erhöhung der Cortisolkonzentrationen im Blutkreislauf führt dann über eine negative Rückkopplungsschleife zu einer Hemmung der Ausschüttung von CRH und ACTH im Hypothalamus und in der Hypophyse (Golenhofen, 1997; siehe Abb. 1). An dieser negativen Feedbackschleife ist der Hippocampus und der mediale PFC beteiligt (Figueiredo et al., 2003b; Herman et al., 2003).

Die Aktivierung der HHNA durch stressvolle Ereignisse, sowie die damit verbundene Abgabe von GC an den Blutkreislauf, dient der körperlichen Aktivierung und Umverteilung von Energiereserven, was den Organismus rasch befähigen soll, auf (vermeintlich) bedrohliche Reize oder Veränderungen der Umweltbedingungen zu reagieren. Hierbei ist

zu bemerken, dass die Stressantwort durch tatsächliche Bedrohungen des homöostatischen Gleichgewichts (z.B. Verletzungen, schnelle Temperaturveränderungen), aber auch durch antizipierte Gefahren (z.B. der Wahrnehmung eines Fressfeindes oder die Erwartung einer anstehenden Prüfung) ausgelöst werden kann (Herman et al., 2003). Die GC zählen zu den lipophilen Substanzen und binden, nachdem sie an den Blutkreislauf abgegeben wurden, zum Teil an die sogenannten Cortisol bindenden Globuline (CBG), die dem Transport und dem Schutz vor zu rascher Inaktivierung dienen. Die gebundene Form des Cortisols (ca. 90-95% der Gesamtkonzentration; Kudielka & Kirschbaum, 2005) dient dem Körper wahrscheinlich als GC-Reservoir. Diese Vermutung wird durch die Messung von relativ langen Halbwertszeiten des gebundenen Cortisol im Blutplasma gestützt (die bis zu mehrere Stunden beträgt; Golenhofen, 1997). Das freie (ungebundene) Cortisol, das 5-10% der Gesamtmenge ausmacht, ist hingegen in der Lage, passiv die Zellmembran von Zielzellen zu durchdringen und dort an glucocorticoidsensitive Rezeptoren zu binden. Der so entstandene Hormon-Rezeptorkomplex wandert dann in den Zellkern, um dort genomische Mechanismen zu modulieren, welche die Transkription von Schlüsselproteinen in den Zellen steuern. Die genomischen Effekte führen im Organismus zu einer gesteigerten Glyconeogenese (Gewinnung von Glucose aus körpereigenem Eiweiß oder Fett), sowie zu einer Inhibition von Prozessen, die Energie benötigen, jedoch nicht die Reaktionsbereitschaft des Organismus fördern. Hierzu zählt eine Suppression der Immunreaktion, des Muskel- und Knochenwachstums, sowie eine verminderte Sensibilität der Keimdrüsen auf Sexualhormone, besonders des luteinisierenden Hormons (LH). Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass es neben den relativ langsamen genomischen, auch rasche, nicht- genomische Effekte gibt (Haller et al., 2008). Diese bewirken eine Veränderung der Signalleitungseigenschaften von Zellen und erlauben dadurch einen schnellen Einfluss auf homöostatische Regulationsprozesse (Herman et al., 2003). Gleichzeitig potenzieren hohe GC-Konzentrationen solche Effekte des SNS, die einem erhöhten Blutfluss und damit dem Energietransport dienen (Carlson et al., 1998; Herman et al., 2003).

Das Cortisol wirkt jedoch nicht nur auf Zellen, Organe und Drüsen in der Peripherie, sondern kann durch eine Passage der Blut-Hirn-Schranke direkt an Cortisol sensitive Rezeptoren, die **Glucocorticoid** (GR) - und **Mineralcorticoidrezeptoren** (MR), im Gehirn binden. Hierbei weisen die GR eine deutlich geringere Affinität für endogene Glucocorticoide (Cortisol beim Menschen, Corticosterone bei Nagern) auf und werden nur dann zu einem maßgeblichen Anteil aktiviert, wenn sich die Cortisolausschüttung auf dem zirkadianen Gipfel befindet oder der Organismus erhöhtem Stress ausgesetzt ist. Eine

## THEORETISCHER HINTERGRUND

Hauptfunktion der GR scheint darin zu bestehen, die Gehirnaktivität nach einem Stressor wieder auf das basale Aktivitätsniveau zurückzubringen (de Kloet, 2004; Joels et al., 2008a). Befunde legen nahe, dass dies durch eine negative Rückkopplungsschleife bewerkstelligt wird, in der der PVN Impulse aus dem Hippocampus und dem medialen Vorderhirn erhält, die über eine erhöhte Anzahl von GR verfügen. Damit sind besonders die Strukturen an der Rückkopplung beteiligt, die auch der Initiierung der Stressantwort dienen (Joels et al., 2008a). Im Gegensatz zu den GR weisen die MR eine deutlich höhere Affinität für Glucocorticoide auf. Dementsprechend besetzen die Glucocorticoide bereits während des zirkadianen Rhythmus die meisten Rezeptorbindungsstellen der MR (> 80%). Es wird angenommen, dass dies dem Ausgleich der zirkadianen Schwankungen im Cortisolverlauf dient (Joels et al., 2008a; Reul et al., 2000).

Weiterhin ist zu beobachten, dass eine Besetzung der MR die Erregbarkeit der CA1 Region im Hippocampus erhöht. Der Hippocampus ist eng mit deklarativen Gedächtnisfunktionen assoziiert und Studien legen nahe, dass aus diesem Grund milder bis moderater Stress die Gedächtnisfähigkeit verbessert. Dahingegen führt starker Stress auch zu einer Bindung des Cortisols an die GR, was dann wiederum eine Suppression der Erregbarkeit der CA1 Region zur Folge hat (Joels et al., 2006; Joels et al., 2008b; Roozendaal, 2002; Roozendaal, 2003). Während in tier- und humanexperimentellen die Rolle der beiden Rezeptortypen für die Hippocampusregion und die darüber vermittelten deklarativen Gedächtnisfunktionen Studien in den letzten Jahren im Fokus der Aufmerksamkeit standen, findet man weniger Befunde zu dem Vorkommen und der Funktion der Rezeptoren im PFC. Tier- (Patel et al., 2000; Patel et al., 2008; Sanchez et al., 2000) und humanexperimentelle Studien (Perlman et al., 2007) legen jedoch nahe, dass beide Rezeptortypen auch in großer Dichte im PFC zu finden sind. Während die GR in allen sechs Zellschichten des PFC zu finden sind, scheinen die MR vor allem in den oberen Schichten I-III vertreten zu sein, von wo aus die Pyramidalzellen des PFC auf andere cortikale Bereiche projizieren (Patel et al., 2008). Das Verteilungsmuster der beiden Rezeptortypen scheint außerdem von Stresserfahrungen in der frühen Kindheit oder im Erwachsenenalter geprägt zu werden. Während frühkindliche Stresserfahrungen bei Primaten zu einer Reduktion der präfrontalen GR führen, bewirkt vermehrter Stress im Erwachsenenalter eher eine Reduktion der MR in bestimmten Schichten des PFC (Patel et al., 2008). Interessanterweise zeigen post-mortem Studien im Humanbereich ebenfalls eine Reduktion der GR (Webster et al., 2002) und der MR (Xing et al., 2004) im PFC von Patienten mit Schizophrenie und affektiven Störungen, wobei es sich hierbei um psychiatrische Störungsbilder handelt, die in der Literatur häufig mit Dysfunktionen der HHNA assoziiert werden (Yehuda, 2000; Yehuda, 2006).

### 2.3 Methoden der Stressinduktion

Der vorangegangene theoretische Überblick hatte zum Ziel, eine kurze Zusammenfassung der Entwicklung von biologisch orientierten Stresskonzepten und der physiologischen Stressantwort, vermittelt durch das SNS und die HHNA, zu geben. Ein Merkmal der physiologischen Stressreaktion ist es, dass ihre Antwortstärke sehr variabel ist und sich zwischen Personen und verschiedenen Stressauslösern deutlich unterscheidet. Vergleicht man die Reaktivität beider Stressachsen, des SNS und der HHNA, so fällt auf, dass eine Aktivierung des SNS deutlich leichter erzeugt werden kann, während eine Reaktion der HHNA erst durch höhere Reizintensitäten provoziert wird. Gemäß dieser Beobachtung soll im nun folgenden Abschnitt betrachtet werden, welche Stressoren tatsächlich geeignet sind, eine Aktivierung beider Stressachsen auszulösen, und welche spezifischen Merkmale diese Stressoren aufweisen.

Eine erste wesentliche Eigenschaft, die einen stressauslösenden Reiz beschreibt, ist die Dauer des Stressors, weshalb in der Forschung zwischen chronischem und akutem Stress differenziert wird. **Chronischer Stress** definiert sich durch eine sich in kurzen Abständen wiederholende oder aber durchgängige Aktivierung der Stressreaktion über einen längeren Zeitraum (bis zu mehreren Wochen). Die Folgen von chronischem Stress auf kognitive Fähigkeiten und das physiologische wie psychologische Wohlbefinden sind stets negativ (Wolf, 2003). Aufgrund der daraus resultierenden ethischen Restriktionen wird chronischer Stress experimentell nur im Tierversuch induziert und untersucht (z.B. (Figueiredo et al., 2003a; Ohl et al., 2000; Renard et al., 2005). Erkenntnisse über die Wirkung einer chronischen Aktivierung der HHNA im Humanbereich stammen zum Großteil aus klinischen Stichproben wie Patienten mit psychiatrischen, neurologischen oder endokrinen Störungen (z.B. Post traumatische Belastungsstörung (PTSD), Multiple Sklerose oder Morbus Cushing; Bourdeau et al., 2002; Brunner et al., 2006; Grossman et al., 2006; Yehuda, 2006). Aufgrund der genannten Einschränkungen werden im folgenden Abschnitt vor allem **akute Stressoren** erläutert, also solche Reize oder Situationen, deren Dauer zeitlich begrenzt ist, und die normalerweise eine relativ kurze Aktivierung der Stressantwort hervorrufen (meist im Rahmen von 30-60min). Neben der Stressdauer unterscheiden sich Stressoren auch darin, ob sie im Labor generiert werden (**Laborstressoren**) oder im alltäglichen Leben in Erscheinung treten (**naturalistische Stressoren**). Beide Gruppen und die dazugehörigen wichtigsten standardisierten Verfahren sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

### 2.3.1 Laborstressoren

Eine Möglichkeit, um Stresseffekte zu untersuchen besteht darin, Stress im Labor mit Hilfe geeigneter Verfahren zu induzieren. Die Vorteile dieses Vorgehens liegen in der guten Standardisierbarkeit und in der Kontrolle von Störvariablen. Die Gruppe dieser Laborstressoren lässt sich vereinfacht in physiologische und psychologische Stressoren unterteilen (Dickerson et al., 2004b). Unter dem Begriff der **physiologischen Stressoren** werden solche zusammengefasst, in denen der dargebotene Reiz einen direkten Einfluss auf physiologische Prozesse des Organismus nimmt. Zu diesen Verfahren gehören z.B. körperlich stark beanspruchende Aufgaben, die Inhalation von CO<sub>2</sub>, die Induktion von Schmerz, Hitze oder Kälte und die pharmakologische Manipulation der Stressachsen (Chatterton, Jr. et al., 1996; LeBlanc et al., 2004; Lovallo, 1975; Lupien et al., 1999; McMorris et al., 2006; McRae et al., 2006; van Stegeren et al., 2008; Wetherell et al., 2006).

Die Methode der **pharmakologischen Manipulation** umfasst meist die Verabreichung synthetischer Hormonderivate (z.B. Hydrocortison), die eine physiologische Stressantwort simulieren. Dieses Verfahren wird häufig eingesetzt, um die Auswirkungen von verschiedenen Aktivierungsniveaus der untersuchten Stressachse auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen (z.B. Kuhlmann et al., 2005a; Lupien et al., 1999). Pharmakologische Studien bieten hierbei die Möglichkeit, die isolierte Wirkung eines Hormons in einer bestimmten Konzentration auf den Organismus zu untersuchen, da keine anderen endokrinen Systeme beeinflusst oder stressassoziierte psychologische Effekte provoziert werden. Dies ist jedoch auch gleichzeitig ein Nachteil dieser Methode, da gerade die Wechselwirkungen zwischen den Stressachsen oder mit anderen Neurotransmittern wesentlich an möglichen Einflüssen von Stress auf Kognition und sonstige psychologische Faktoren beteiligt sein könnten. Des Weiteren ist bei der Interpretation der Ergebnisse aus pharmakologischen Studien zu beachten, dass der künstlich induzierte Hormonspiegel zumeist über dem physiologischen Niveau liegt, welches bei alltäglichen und stressvollen Ereignissen hervorgerufen wird.

Ein weiterer, häufig eingesetzter und standardisierter physiologischer Stressor ist der **Cold Pressor Test (CPT)**, bei dem der Proband seinen Arm nach Möglichkeit für drei Minuten in Eiswasser (0-1°C, Stressbedingung) oder in warmes Wasser (37-40°C, Kontrollbedingung) taucht (Lovallo, 1975; McRae et al., 2006; Velasco et al., 1997). Für diesen Test wurde wiederholt gezeigt, dass er über Thermorezeptoren und Nozizeptoren eine Reaktion beider Stressachsen hervorruft (z.B. Buchanan et al., 2006; Cahill et al.,

2003). Die Aktivierung des SNS durch den CPT wurde durch eine Erhöhung des Blutdrucks (al'Absi et al., 2002b), der Hautleitfähigkeit (Buchanan et al., 2006), der NA-Konzentrationen im Blutplasma (Aslan et al., 1981; Blandini et al., 1995; Morris et al., 1986), sowie der Konzentration des Enzyms Alpha-Amylase im Speichel (sAA; van Stegeren et al., 2008) belegt. Die Messung der sAA stellt hierbei eine indirekte, nicht invasive Methode dar, um die Reaktion der SNS zu erheben (Nater & Rohleder, 2009; Rohleder et al., 2004; van Stegeren et al., 2006). Im Gegensatz zur sympathischen Antwort fällt die Höhe der Aktivierung in Bezug auf die HHNA bei dem CPT deutlich geringer aus als bei anderen Stressoren (siehe hierzu den folgenden Abschnitt) und erreicht eine Cortisolausschüttung, die als niedrig bis moderat anzusehen ist (al'Absi et al., 2002b; Porcelli et al., 2008).

Während die physiologischen Stressoren maßgeblich über ihren Einfluss auf endogene Regulationsprozesse des Organismus wirken und eine Anpassung an veränderte Bedingungen erforderlich machen (z.B. Temperaturveränderungen, körperliche Anstrengung), spielt für die **psychologischen Stressoren** vor allem die Beurteilung des potentiellen Stressors durch das Individuum eine entscheidende Rolle. Psychologische Stressinduktionen umfassen die Emotionsinduktion über Filme, Bilder oder Musik (Cahill & McGaugh, 1995; Guy & Cahill, 1999; Nater et al., 2006a), kognitiv beanspruchende Aufgaben (z.B. Kopfrechnen, Stroop-Interferenz Test; Aslan et al., 1981; Pruessner et al., 1999), sozial evaluative Situationen (z.B. eine freie Rede vor Publikum; Duncko et al., 2006) oder eine Kombination aus den beiden letztgenannten Komponenten (Kirschbaum et al., 1993). Betrachtet man die physiologische Stressreaktion, die aus den unterschiedlichen Stressoren resultiert, so fällt auch hier wieder die große Varianz auf (Biondi & Picardi, 1999; Dickerson et al., 2004b; Kudielka et al., 2009). Während Stressoren, die eine Kombination aus Komponenten der sozialen Evaluation und kognitiver Anstrengungen verwenden, im Regelfall sowohl das SNS als auch die HHNA aktivieren, so wird für andere psychologische Stressoren, die die Emotionsinduktion oder nur eine kognitive Aufgabe zur Stressinduktion einsetzen, häufig keine oder lediglich eine sympathische Aktivierung berichtet (Biondi et al., 1999; Dickerson et al., 2004b).

Verschiedene Forscher haben sich daher bereits mit der Frage beschäftigt, welche Eigenschaften ein psychologischer Stressor besitzen muss, um eine Aktivierung beider Stressachsen hervorzurufen. Schon in den 60er Jahren wurde vermutet, dass vor allem Merkmale wie Neuheit, Unkontrollierbarkeit und Unvorhersagbarkeit hierfür entscheidend sind (Mason, 1968a; Mason, 1968c). Diese Annahme wurde durch weitere Studien und hier im Besonderen durch eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2004 von Dickerson und

## THEORETISCHER HINTERGRUND

Kemeny gestützt, die 208 verschiedene Studien und die darin verwendeten Stressoren bezüglich ihres Potentials zur Aktivierung der HHNA analysierten (Dickerson et al., 2004b). Die Ergebnisse zeigten im Einklang mit Mason (1968), dass besonders solche Stressoren die HHNA stimulieren, die von den Probanden als unkontrollierbar wahrgenommen werden. Darüber hinaus berichteten Dickerson und Kemeny (2004), dass auch eine soziale, den Selbstwert gefährdenden Evaluation des Teilnehmers (*social evaluative threat*) eine deutliche Cortisolausschüttung hervorruft (Kudielka et al., 2009). Eine Bedrohung des Selbstwertes liegt nach Dickerson und Kemeny vor allem dann vor, wenn zentrale Wertvorstellungen der Person über sich selbst, sowie wichtige persönliche Wünsche oder Ziele durch eine negative Beurteilung durch andere gefährdet werden würden (Dickerson et al., 2004a; Dickerson et al., 2008; Dickerson et al., 2004b)

Der bekannteste Stressor, der beide Komponenten beinhaltet und sich wiederholt als wirksam erwiesen hat, ist der **Trier Sozial Stress Test** (TSST; Dickerson et al., 2004b; Kirschbaum et al., 1993). Die sozial evaluative Komponente des TSST besteht aus einem simulierten Vorstellungsgespräch vor einem Gremium, in dessen Verlauf sich der jeweilige Proband durch eine freie Rede über seine persönlichen Eigenschaften als ein geeigneter Kandidat für seinen „Traumjob“ darstellen soll. Im Anschluss daran wird eine mathematische Kopfrechenaufgabe gefordert, in der von 2043 in 17er Schritten rückwärts gezählt werden soll. Die Probanden werden sowohl während der freien Rede als auch während der mathematischen Aufgabe, neben der Beobachtung durch das Gremium zusätzlich mit einer Videokamera aufgezeichnet. In der sozialen Interaktion ist für die Versuchspersonen auffällig, dass sich das Gremium unabhängig von ihrer gezeigten Leistung neutral verhält (d.h. keine positive oder negative verbale oder non-verbale Rückmeldung), was für gewöhnlich von der begutachteten Person als distanziert und „unterkühlt“ wahrgenommen wird. Als angemessene Kontrolle wird der sogenannte Placebo TSST eingesetzt, der zu einer vergleichbaren mentalen Beanspruchung führt, aber keine sozial evaluative Komponente enthält. Dies wird dadurch erreicht, dass die Versuchsperson alleine und unbeobachtet in einem Raum laut einen Vortrag über ein nicht selbstwertrelevantes Thema (z.B. das zuletzt gelesene Buch) halten und im Anschluss eine mathematische Aufgabe lösen muss (in 15-er Schritten vorwärts zählen). Allerdings wird sie hierbei in keiner Form aufgezeichnet oder beobachtet. Dieses Vorgehen führt nachweislich (trotz einer ähnlichen Beanspruchung) nicht zu einer Aktivierung der HHNA (Het et al., 2009). Für den TSST konnte hingegen wiederholt in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass er zuverlässig bei einem Großteil der Probanden eine deutliche Reaktion des SNS (Nater et al., 2006b) und der HHNA auslöst (Dickerson et al., 2004b; Kirschbaum et al., 1993). Allerdings wurde auch gezeigt, dass



sich Versuchspersonen, die einen Cortisolanstieg zeigen (*responder*), von solchen solchen Probanden abgrenzen lassen, die lediglich einen geringen bis keinen Konzentrationsanstieg aufweisen (*non-responder*; Buchanan et al., 2006; Schommer et al., 2003). Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die unterschiedlichen Antwortprofile in einem engen Zusammenhang mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen stehen, z.B. der Wahrnehmung des eigenen Selbstwertes und der internalen Kontrollüberzeugung (Pruessner et al., 1997; Pruessner et al., 2005; Seeman et al., 1995). So konnte z.B. in einer Studie gezeigt werden, dass nur solche Versuchspersonen einen signifikanten Cortisolanstieg als Reaktion auf einen psychosozialen Stressor zeigten, die ihren Selbstwert und die eigenen Kontrollmöglichkeiten gering einschätzten (Pruessner et al., 1999). Die verschiedenen Persönlichkeitsmerkmale scheinen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Habituation der Stressantwort zu spielen. Während der Großteil der Probanden auf eine wiederholte Teilnahme am TSST mit einer Abnahme der HHNA-Aktivierung (Habituation) reagiert (Kirschbaum et al., 1995b; Schommer et al., 2003), zeigt hier eine Subpopulation eine beständig hohe Cortisolausschüttung bei der mehrfachen Teilnahme am TSST. Kirschbaum et al. (1995) fanden Hinweise darauf, dass dieses endokrine Muster mit einer ähnlichen Konstellation verschiedener Persönlichkeitsmerkmale (z.B. geringer Selbstwert, negatives Selbstkonzept) assoziiert zu sein scheint. Im Gegensatz zur HHNA wurden für den TSST keine Habituationseffekte für das SNS gefunden (Schommer et al., 2003), da hier auch bei einer wiederholten Teilnahme (unabhängig von individuellen Persönlichkeitsmerkmalen) konstant hohe Reaktionen der zweiten Stressachse berichtet wurden.

### 2.3.2 Naturalistische Stressoren

Nachdem die verschiedenen Möglichkeiten erläutert wurden mit standardisierten Verfahren im Labor Stress zu erzeugen, soll im Folgenden auf **naturalistische Stressoren** eingegangen werden, also auf Reize oder Situationen, die in einem natürlichen Lebensumfeld Stress auslösen. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem medizinische Erkrankungen (Geiss et al., 2005; Glover & Poland, 2002), Fallschirmsprünge (Schedlowski et al., 1992), Wettkampfsituationen (Kivlighan et al., 2005; Kivlighan & Granger, 2006; Rohleder et al., 2007), kritische Lebensereignisse (z.B. Pflege oder Tod eines Angehörigen, Arbeitslosigkeit usw.; Biondi et al., 1999; Klein & Boals, 2001) und Leistungsbeurteilungen in Schule, Universität oder Beruf (Bassett et al., 1987; Frankenhaeuser et al., 1978; Malarkey et al., 1995). Auch wenn die untersuchten Situationen recht unterschiedlich sind, so teilen sie das Merkmal, dass alle

naturalistischen Stressoren mit tatsächlichen Konsequenzen für die Versuchspersonen verbunden sind (z.B. Verlust von nahestehenden Menschen durch Krankheit, Verletzungsrisiko, schlechter Benotung einer relevanten schulischen oder universitären Leistung). Im Gegensatz dazu haben im Labor induzierte Stressoren (z.B. simulierte Vorstellungsgespräche, kognitiv beanspruchende Aufgaben, usw.) keine Folgen für die Versuchsteilnehmer außerhalb der Untersuchungssituation. Ein offensichtlicher Vorteil der naturalistischen Stressoren liegt damit in der hohen ökologischen Validität. Gleichzeitig weisen die Untersuchungen von lebensnahen Stresssituationen jedoch die Nachteile einer geringeren Kontrollierbarkeit und einer niedrigeren Standardisierbarkeit der Untersuchungssituation im Vergleich zu Laborstudien auf. Diese Variablen werden häufig auch als mögliche Begründung herangezogen, wenn die heterogene Befundlage bezüglich der endokrinen Stressreaktion innerhalb der naturalistischen Stressoren diskutiert wird (Biondi et al., 1999; Stowell, 2003). Im folgenden Abschnitt soll detaillierter auf die SNS- und HHNA-Antwort als Folge von Stresssituationen des natürlichen Lebensumfelds eingegangen werden. Um jedoch eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit zu gewährleisten, beschränkt sich die Darstellung auf solche Untersuchungen, die als naturalistische Stressoren Prüfungen in Rahmen der universitären oder schulischen Laufbahn eingesetzt haben.

### ***Prüfungssituationen als naturalistische Stressoren***

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Studien, die Leistungssituationen wie mündliche oder schriftliche Prüfungen als Stressoren einsetzen (z.B. Frankenhaeuser et al., 1978; Herbert et al., 1986; Spangler, 1997). Die Prüfungsstudien lassen sich in solche einteilen, die vor allem die akute, endokrine Stressreaktion am Tag der Prüfung erheben (z.B. Gaab et al., 2006a; Lacey et al., 2000; Ng et al., 2003), und in eine zweite Gruppe von Untersuchungen, die die physiologischen Veränderungen unmittelbar vor oder innerhalb einer Prüfungsperiode messen (d.h. die Datenmessung erfolgt in relativ zeitlicher Nähe zur Prüfung, nicht jedoch am gleichen Tag; z.B. Vedhara et al., 2000; Weekes et al., 2006). Die Befundlage für die Prüfungsstudien, die die endokrine Antwort innerhalb einer **Prüfungsphase** erheben, fällt heterogen aus. In einer Studie wurde der Plasma-Cortisolspiegel von männlichen und weiblichen Studenten in einer Woche mit drei oder mehr Prüfungen gemessen und mit den Konzentrationen der gleichen Studenten aus einer Woche ohne Prüfungen verglichen (Weekes et al., 2006). Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zur Kontrolle für Männer signifikant höhere Cortisolkonzentrationen in der Prüfungsphase, während bei Frauen keine Unterschiede in der HHNA Aktivität zwischen Phasen mit und ohne Prüfungen zu beobachten waren. Ähnliche Befunde wurden in einer

weiteren Studie berichtet, die männliche Medizinstudenten in der Woche einer wichtigen Abschlussprüfung untersucht hatten (Lovallo et al., 1986). Im Gegensatz dazu berichteten andere Untersuchungen signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen für die Stressphase im Vergleich zur Kontrollphase ohne Prüfungen (Loft et al., 2007; Vedhara et al., 2000). Einschränkend ist hier allerdings anzumerken, dass die beiden letztgenannten Studien die Cortisolkonzentrationen nicht während (d.h. in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum Prüfungstag), sondern noch vor dem Beginn der eigentlichen Prüfungsphase erhoben haben. Die verschiedenen Messzeitpunkte in Relation zum Prüfungsereignis könnten zu den gegensätzlichen Befunden wesentlich beigetragen haben.

Betrachtet man hingegen die Studien, die **akute Auswirkungen von Prüfungsstress** auf endokrine Marker untersucht haben, so kann man zwei Aspekte der Stressantwort unterscheiden: die antizipatorische Reaktion (Konzentration der physiologischen Marker unmittelbar vor dem Einsetzen der Prüfung) und die physiologische Antwort auf den Stressor selbst (z.B. durch den Vergleich von prä- und post Stressor Messungen). Die antizipatorische Antwort der HHNA gibt Aufschluss darüber, inwiefern sich der Körper schon vor dem Beginn des eigentlichen Stressors auf die bevorstehende Situation vorbereitet. Die meisten Studien beobachteten diesbezüglich signifikant höhere Konzentrationen des Cortisols unmittelbar vor dem Beginn einer Prüfung verglichen mit Proben 1) an einem prüfungsfreien Kontrolltag oder 2) einer vergleichbaren Kontrollgruppe ohne Stress (Herbert et al., 1986; Lacey et al., 2000; Martinek et al., 2003). So zeigten z.B. Promotionsstudenten eine Stunde vor ihrer Disputation signifikant höhere Cortisolwerte, als zu einem Messzeitpunkt 6-8 Wochen vor ihrer Verteidigung (Lacey et al., 2000). Einige Befunde legen nahe, dass diese Reaktion bei Männern stärker ausgeprägt ist, als bei Frauen (Khaksari et al., 2005; Spangler, 1997), jedoch werden auch gegenteilige Befunde mit höheren (Lacey et al., 2000) oder vergleichbaren Reaktionen (Khaksari et al., 2005) der weiblichen Probanden berichtet. Ein weiterer Einflussfaktor, der die Höhe der antizipatorischen Reaktion beeinflussen könnte, scheint das Ausmaß der Angst vor der konkreten Prüfung zu sein. Dies legte eine Studie an Medizinstudenten nahe, in welcher die Probanden einen deutlichen Cortisolanstieg vor einer stark Angst auslösenden Prüfung zeigten, während bei einer zweiten, weniger Angst provozierenden Prüfung keine antizipatorische Reaktion zu beobachten war (Armario et al., 1996). Antizipatorische Effekte wurde jedoch nicht nur für die HHNA, sondern auch für das SNS berichtet (Bosch et al., 1996; Herbert et al., 1986; Khaksari et al., 2005). In einer Studie von Herbert et al. (1986) wurden vor einer mündlichen Prüfung signifikant erhöhte Katecholamin Konzentrationen im Urin im Vergleich zu einer Messung vier Wochen nach der Prüfung gefunden. Allerdings galt dies aufgrund der hohen Varianz nur für NA, nicht

jedoch für A. Ähnliche antizipatorische Erhöhungen wurden ebenfalls für die sAA (Bosch et al., 1996), den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie die Herzfrequenz (Khaksari et al., 2005) berichtet.

Im Gegensatz zur häufig beobachteten antizipatorischen Reaktion beider Stressachsen, zeigen die Ergebnisse bezüglich der Effekte der Prüfungen selbst, dass diese häufig zu keiner weiteren Aktivierung der HHNA führen (Martinek et al., 2003; Ng et al., 2003; Spangler, 1997). Zum Beispiel wurde in einer Studie von Ng et al. (2003) die Cortisolkonzentration von männlichen und weiblichen Medizinstudenten vor und nach einer 1-stündigen schriftlichen Prüfung erhoben. Die Ergebnisse wiesen hier sogar einen Konzentrationsabfall des Cortisols von der prä- zur post-Messung auf. Ähnliche Befunde erbrachte eine weitere Studie an Schülern im Alter zwischen 17 und 19 Jahren, bei denen ebenfalls niedrigere Cortisollevel nach schriftlichen und mündlichen Prüfungen, verglichen mit den Konzentrationen vor den Prüfungen, gemessen wurden (Martinek et al., 2003). Bezüglich des SNS scheint die Teilnahme an einer Prüfung hingegen durchaus zu einer verstärkten sympathischen Aktivierung zu führen. So zeigten zwei Studien an Medizin- und Zahnmedizinstudenten höhere sAA- und NA-Konzentrationen nach der Teilnahme an einer schriftlich und mündlichen Prüfung im Vergleich zu den Messungen vor den Prüfungen (Bosch et al., 1996; Herbert et al., 1986). Zusammenfassend lässt sich für Prüfungssituationen als naturalistische Stressoren festhalten, dass sich in der Mehrzahl der Studien eine deutliche Aktivierung des SNS und der HHNA beobachten lassen. Diese Effekte sind besonders bei den Untersuchungen ausgeprägt, die sich mit dem akuten Einfluss der Prüfungssituation beschäftigen. Die dargestellten Studien legen außerdem nahe, dass neben dem konkreten Erhebungszeitraum (Prüfungsphase vs. akuter Prüfungsstress) weitere Variablen wie das Geschlecht der Stichprobe oder die wahrgenommene Angst vor der Prüfung die Stressantwort zusätzlich modulieren könnten.

### **2.3.3 Zusammenfassung**

Im vorangegangenen thematischen Abschnitt wurde dargestellt, welche Reize oder Situationen eine endokrine Stressreaktion auslösen und wie sich die daraus resultierenden physiologischen Antworten unterscheiden. Pharmakologische Verfahren erlauben eine gezielte Manipulation verschiedener Ebenen der Stressantwort (z.B. erhöhte Cortisolkonzentrationen ohne eine Aktivierung des SNS), so dass man differenziert die Auswirkungen der Veränderungen einzelner Komponenten untersuchen kann (Kuhlmann et al., 2005a; Lupien et al., 1999). Allerdings liegt in diesem Aspekt

gleichzeitig auch ein Nachteil der Methode, da die Aktivierung einzelner Komponenten mögliche Interaktionseffekte zwischen den verschiedenen Hormonsystemen außer Acht lässt und somit keine physiologische Stressantwort simuliert. Auch sind die pharmakologisch erzeugten Hormonkonzentrationen in vielen Studien supraphysiologisch, was bedeutet, dass Konzentrationen in dieser Höhe im gesunden Organismus (wenn überhaupt) nur unter extremen Bedingungen zu beobachten sind (z.B. Lupien et al., 1999). Im Gegensatz zu den pharmakologischen Studien weisen Studien mit naturalistischen Stressoren die größte ökologische Validität auf, allerdings um den Preis einer niedrigeren Standardisierung und Kontrollierbarkeit. Eine weitere Schwierigkeit bei der Planung und Durchführung dieser Studien liegt darin, dass gerade die hohe Relevanz der naturalistischen Stressoren dazu führt, dass Versuchspersonen nur selten gewillt sind, in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Stresssituation (z.B. direkt vor oder nach einer Prüfung) an zusätzlichen Testungen (z.B. Fragebogenerhebungen oder kognitiven Messungen) teilzunehmen (z.B. Lewis et al., 2007; Lewis et al., 2008). Laborstressoren wie der CPT oder der TSST erscheinen als ein Kompromiss zwischen den beiden zuvor erläuterten Methoden. Zwar erreichen sie nicht die ökologische Validität der naturalistischen Stressoren und sie erlauben keine gezielte Manipulation einzelner Elemente der Stressantwort wie pharmakologische Verfahren, jedoch sind etablierte Laborverfahren nachweislich dazu geeignet, eine endokrine Stressreaktion zu erzeugen (Dickerson et al., 2004b). Darüber hinaus ermöglichen sie die Untersuchung der Teilnehmer in einem standardisierten und kontrollierten Umfeld (Kudielka et al., 2009). Dies ist ein nicht zu unterschätzender Vorteil für eine weitere Fragestellung der Stressforschung, die sich damit beschäftigt, die Auswirkungen von Stress auf unterschiedliche Funktionen des Organismus zu untersuchen. Von besonderem Interesse erscheint hier die systematische Untersuchung von Stresseffekten auf höhere kognitive Funktionen wie z.B. den verschiedenen Gedächtnisprozessen, da diese zentral für die Bewältigung unseres Alltags sind.

### **2.4 Die Auswirkungen von Stress auf das Arbeitsgedächtnis**

Unter dem Begriff „Gedächtnis“ wird eine Reihe von funktionell und anatomisch abgrenzbarer Speichersysteme zusammengefasst (Carlson, 2001). Vereinfacht kann man hierbei kurzfristige Speichereinheiten wie das Kurz- und das Arbeitsgedächtnis vom sogenannten Langzeitgedächtnis (LZG) unterscheiden, in welchem Informationen (theoretisch) für einen unbegrenzten Zeitraum abgelegt und wieder abgerufen werden können (Markowitsch, 2002; Pritzel et al., 2003). Man unterscheidet solche Inhalte

voneinander, die willentlich zu einem bestimmten Zeitpunkt erinnert werden können (deklaratives Gedächtnis: semantisches oder episodisches Wissen) von den Informationen, die eher unwillkürlich und situationsspezifisch abgerufen werden (implizites Gedächtnis: z.B. prozedurale Gedächtnisinhalte wie das Auto- oder Fahrradfahren oder konditioniertes Verhalten; Pritzel et al., 2003). Die Auswirkungen von Stress auf das Langzeitgedächtnis, und hier im Besonderen auf das deklarative Gedächtnis, wurden in der Stressforschung bereits vielfach untersucht (z.B. Lupien et al., 2005; Lupien & Lepage, 2001; Wolf, 2006; Yehuda et al., 2004). Die Befunde zeigten, dass sich die deklarative Gedächtnisleistung unter dem Einfluss von Stress sowohl verbessern als auch verschlechtern kann. Die Richtung des Effektes wird durch modulierende Faktoren wie die untersuchte Gedächtnisphase (Enkodierung, Konsolidierung und Abruf) oder das Geschlecht der untersuchten Stichprobe beeinflusst (z.B. Het et al., 2005; Lupien et al., 2007; Wolf, 2006; Wolf, 2003). In deutlich weniger Studien wurden bisher die Auswirkungen von Stress und die assoziierten endokrinen Veränderungen auf die kurzzeitigen Speichersysteme wie das AG systematisch erforscht (z.B. Elzinga et al., 2005a; Elzinga et al., 2005b; Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). Im folgenden Abschnitt sollen daher Studien dargestellt werden, die Auswirkungen von Stress auf verschiedene AG-Aufgaben untersucht haben. Zur kurzen Einführung in die Thematik werden zuerst zwei AG-Modelle vorgestellt, bevor näher auf den PFC, als eine der wichtigsten, dem AG zugrundeliegenden neuroanatomischen Strukturen eingegangen wird. Abschließend wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung bezüglich der Einflüsse von Stress oder erhöhter SNS und/ oder HHNA Aktivierung auf das AG gegeben.

### **2.4.1 Das Arbeitsgedächtnis**

Schon früh zum Beginn der Gedächtnisforschung entstand die Vermutung, dass es verschiedene Gedächtnissysteme für Informationen gibt, die über einen langen Zeitraum gespeichert werden und solche, die nur kurzzeitig im Gedächtnis verbleiben. Bereits 1890 formulierte James (1890) die Idee eines primären und sekundären Gedächtnisses. Unter dem primären Gedächtnis verstand er einen Speicher, in dem eine begrenzte Menge an Informationen aktuell dem Bewusstsein zugänglich ist, während im sekundären Gedächtnis der Großteil aller Erinnerungen gespeichert wird. Diese Idee wurde im Laufe der Zeit weiterentwickelt, bis Broadbent (1958) und zehn Jahre später Atkinson und Shiffrin den Begriff des Kurzzeitgedächtnisses (KZG) prägten. Atkinson und Shiffrin (1968) unterteilten dabei das Gedächtnis in drei Subtypen: das sensorisches Gedächtnis (auch Ultrakurzzeitgedächtnis; Speicherdauer im Millisekundenbereich), das KZG

(Speicherdauer von Sekunden bis Minuten) und das LZG (Speicherdauer von Minuten bis Jahren). Das KZG war nach diesem Verständnis durch seine kurze Speicherdauer und die geringe Speicherkapazität von maximal  $7 \pm 2$  Informationseinheiten charakterisiert. Die Behaltensdauer konnte dabei durch das *Rehearsal* (die Auffrischung relevanter Informationen durch mentale Wiederholung) verlängert werden. Das Auftreten von konkurrierender Information führt zu einer Ersetzung der älteren KZG-Inhalte, wenn die interferierenden Reize Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Bei der von Atkinson und Shiffrin angenommenen Form der Speicherung handelt es sich um einen vorwiegend passiven Prozess, in dem eine begrenzte Anzahl von Informationen kurzfristig gehalten werden, jedoch ist dieses Behalten instabil und stark von Aufmerksamkeitsprozessen abhängig (Atkinson & Shiffrin, 1968; Cowan, 2008).

Die Vorstellung eines eher passiven Kurzzeitspeichers wurde 1974 durch das AG-Konzept von Baddeley und Hitch erweitert (1974), welches im Lauf der Jahre von Baddeley weiter modifiziert wurde (Baddeley, 2000) und auch heute noch zu den einflussreichsten Modellen gehört. Nach diesem ersten Modell folgte eine Vielzahl weiterer AG-Konzepte, von denen neben dem Multispeichermodell von Baddeley auch das sogenannte *Embedded Processes* Modell nach Cowan vorgestellt werden soll.

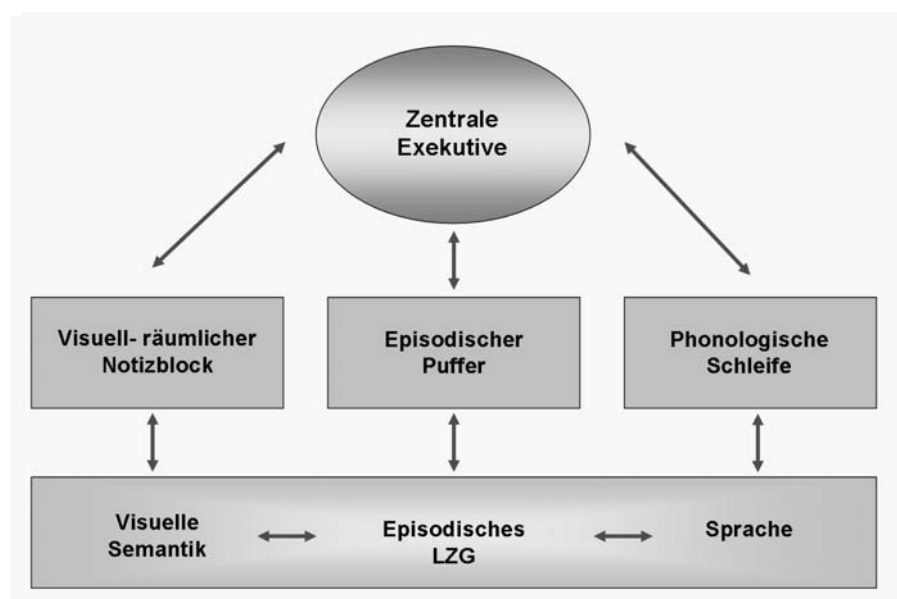
### ***Das Multispeichermodell-Modell nach Baddeley***

Baddeley und Hitch (1974) prägten den Begriff des AG. Das AG wird hierbei nicht als einheitliche Funktionseinheit verstanden, sondern beinhaltet verschiedenartigen Prozesse wie das Behalten, die Aktualisierung und die Manipulation von Informationen (Baddeley, 2003; Baddeley, 2001; Repovs & Baddeley, 2006; Abb. 2). Das Modell geht weiterhin davon aus, dass es modalitätsabhängige, abgrenzbare Speicher für Informationen aus unterschiedlichen Sinnessystemen gibt (z.B. visuell-räumliche oder akustische Informationen). Aufgrund dieser Annahme wird es auch als Multispeicher-Modell bezeichnet, da es je ein Subsystem für verbales (phonologische Schleife) und für visuell-räumliches Material (visuell-räumlicher Notizblock) annimmt. Innerhalb der Speicher wird nochmals zwischen einer reinen Speichereinheit (*store*) und einem Auffrischungsmechanismus (*rehearsal*) unterschieden.

In der phonologischen Schleife werden im artikulatorischen Speicher verbale Informationen gespeichert, die durch *Rehearsal*-Mechanismen im Speicher gehalten werden. Hierzu zählen z.B. Buchstaben, Zahlen oder auch ganze Worte. Der visuell-räumliche Notizblock ist für das Behalten visueller Informationen verantwortlich. Der

Speicher wird hier als *visual cache* bezeichnet, der *Rehearsal*-Prozess als *inner scribe*. Häufig wird innerhalb des visuell-räumlichen Notizblocks eine weitere Einteilung vorgenommen, die zwischen dem Behalten von visueller Objektinformation und von räumlicher Information unterscheidet (Repovs et al., 2006). Die jüngste Komponente des AG ist der episodische Zwischenspeicher (*episodic buffer*), der nach einer Modifikation durch Baddeley (Baddeley, 2000) in das Modell aufgenommen wurde. Der episodische Puffer ist modalitätsunabhängig und vermittelt zwischen den unterschiedlichen Subsystemen des AG und dem LZG. Die letzte Modellkomponente bildet die zentrale Exekutive. Die zentrale Exekutive übernimmt selbst keine Speicherfunktionen, sondern stellt eine den Speichersystemen übergeordnete Kontrollinstanz dar, die Aufmerksamkeitsprozesse steuert, Manipulationen der Informationen vornimmt und das Zusammenspiel zwischen den einzelnen Speichern und dem LZG koordiniert. Aufgrund ihrer vielfältigen und verschiedenen exekutiven Funktionen wird von Baddeley nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der zentralen Exekutive nicht um eine einheitliche Instanz handelt, sondern unterschiedliche Komponenten beteiligt sein könnten.

Zusammengefasst besagt das Multispeichermodell von Baddeley, dass 1) sich das Arbeitsgedächtnis klar vom LZG abgrenzen lässt, 2) das Arbeitsgedächtnis in unterschiedliche modalitätsspezifische Subspeicher aufgeteilt werden kann und 3) sich das Speichern von Informationen klar von exekutiven Prozessen abgrenzen lässt (Jonides et al., 2008).

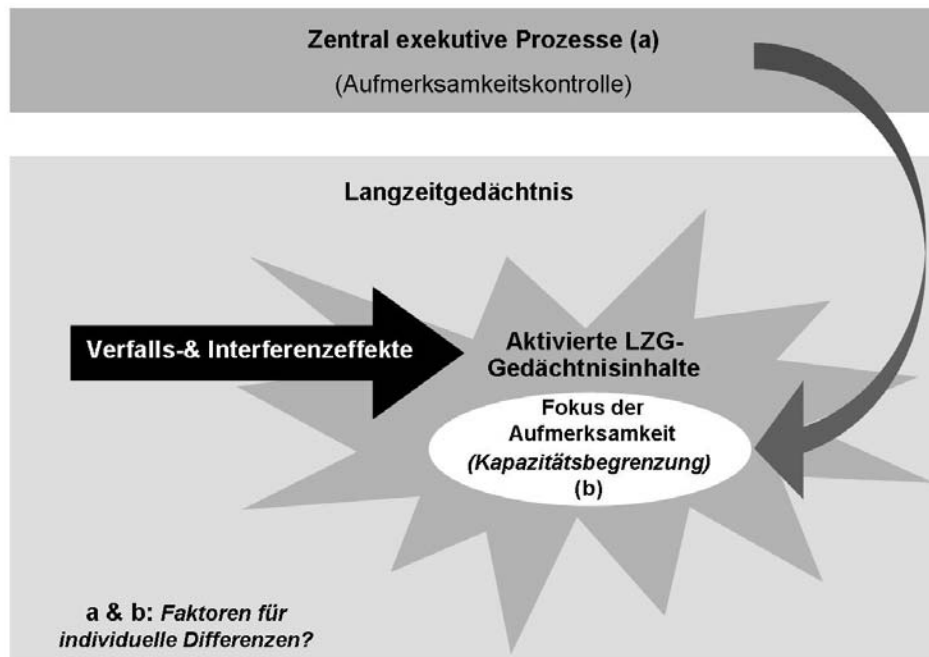


**Abb.2:** Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (Quelle:Baddeley, 2003)



### ***Das Embedded-Processes-Modell nach Cowan***

Im Gegensatz zum Multispeichermodell nach Baddeley schlug Cowan ein AG-Modell vor, in dem LZG und AG auf die gleichen Speicherrepräsentationen von Informationen zugreifen (Abb. 3 ;Cowan 1999; Cowan, 2005; Cowan, 2008). Gemäß Cowan ist das AG in zwei ineinandergreifende Prozesse aufgeteilt, die die Aktivierung von Informationen und die Lenkung von Aufmerksamkeitsressourcen beinhalten. Daher erhielt dieses Modell die Bezeichnung *Embedded Processes Model*. Gemäß des *Embedded Processes* Modells werden in einem ersten Schritt Informationseinheiten aus dem LZG aktiviert. Dieser Prozess kann nach der Vorstellung von Cowan am ehesten mit dem KZG gleichgesetzt werden, da die Dauer der Aktivierung zeitlich begrenzt ist und einem raschen Verfall unterliegt, wenn die aktivierten Informationen nicht durch fortlaufendes *Rehearsal* aufgefrischt werden. Die Anzahl der Informationen, die parallel aktiviert werden kann, unterliegt in diesem Schritt keiner Einschränkung. Ein Unterschied zum Multi-Speicher-Modell ist hierbei in der Annahme zu erkennen, dass die Informationen aus unterschiedlichen Modalitäten in einem einzigen Speicher gehalten werden, anstatt wie im Multispeicher-Modell in unterschiedlichen AG-Subsystemen verarbeitet zu werden. Damit aktivierte Informationen in das AG gelangen, muss in einem zweiten Prozess Aufmerksamkeit auf sie gelenkt werden. Aufmerksamkeit wird nach Cowan als ein Zustand der gesteigerten Verarbeitung von bestimmten Informationen verstanden, während andere parallel verfügbare Inhalte von der Verarbeitung ausgeschlossen werden. Die Lenkung der Aufmerksamkeitsressourcen kann dabei entweder durch *bottom-up* Prozesse gesteuert werden, d.h. wichtige Information ziehen automatisch Aufmerksamkeit auf sich (z.B. laute Geräusche), oder *top-down* Mechanismen unterliegen. Im letztgenannten Fall ist die zentrale Exekutive maßgeblich daran beteiligt, willentlich und unter Energieaufwand Aufmerksamkeit auf bestimmte Informationen zu lenken oder aber aktivierten Inhalten Aufmerksamkeit zu entziehen (Cowan, 1999). Die Informationen, die letztlich im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, bilden den Inhalt des AG, auf den bewusst zugegriffen werden kann. Die parallel im Aufmerksamkeitsfokus stehenden Informationen können im AG miteinander verknüpft werden und so neue Gedächtnisinhalte bilden, die im LZG abgelegt werden. Cowan geht jedoch davon aus, dass die Menge der Informationen im Aufmerksamkeitsfokus auf bis zu vier Informationseinheiten limitiert ist, was eine Kapazitätseinschränkung des AG bezüglich der Informationsmenge darstellt (Cowan, 1999; Cowan, 2005; Cowan, 2008).



**Abb. 3:** *Embedded Processes Modell nach Cowan (Quelle: Cowan, 2008)*

Auch wenn sich die AG-Modelle von Baddeley (2003) und Cowan (2008) in konkreten Annahmen unterscheiden, so herrscht doch ein Konsens über bestimmte Merkmale des AG. Diese lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das AG dient der kurzzeitigen Aufrechterhaltung von Informationen, die gerade über das Wahrnehmungssystem aufgenommen (jedoch physikalisch nicht mehr präsent sind) oder unmittelbar zuvor aus dem LZG abgerufen wurden. Die Speicherdauer dieser internal repräsentierten Informationen kann durch aktive Behaltensstrategien oder *Rehearsal*-Prozesse beeinflusst werden. Das AG ist dabei jedoch, im Gegensatz zum KZG, kein reines Speichersystem, sondern es ermöglicht über exekutive Funktionen die Manipulation der Informationen in der Art, dass sie für weitere kognitive Prozesse (z.B. Schlussfolgerndes Denken, Problemlösen, Sprachverarbeitung, visuell-räumliches Denken) nutzbar sind und zielgerichtetes Handeln ermöglichen (D'Esposito, 2007; Miyake & Shah, 1999).

#### 2.4.2 Die Physiologie des Arbeitsgedächtnisses

Nachdem nun zwei verschiedene theoretische Konzepte betrachtet wurden, soll im folgenden Abschnitt kurz auf die Gehirnstrukturen eingegangen werden, die mit AG-Funktionen assoziiert werden. Baddeley (2001, 2003) selbst merkte bezüglich der Frage

nach einer neuroanatomischen Entsprechung seiner AG-Komponenten an, dass es sich bei seinem Modell um eine konzeptuelle Vorstellung handelt, die keine Zuordnung zu bestimmten Strukturen im Gehirn vornehmen würde. Trotzdem hegte er die Vermutung, dass beim Menschen der PFC eng mit den exekutiven Funktionen verknüpft ist und hierdurch eine entscheidende Rolle für das AG einnimmt (Funahashi, 2006). Wie sich später anhand von tier- und humanexperimentellen Studien zeigte, sollte Baddeley bezüglich der wichtigen Rolle des PFC für das AG Recht behalten. Jedoch wurde im Verlauf der weiteren Forschung belegt, dass nicht ein einzelnes Gehirnareal, sondern ein Netzwerk von neuroanatomischen Strukturen mit AG-Prozessen assoziiert ist. Dies ist jedoch nicht weiter erstaunlich, wenn man die verschiedenen Funktionen sowie die wechselseitigen Beziehungen des AG mit unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten bedenkt.

### ***Neuroanatomische Strukturen***

Studien zeigen, dass für das AG subcorticale Strukturen wie die Basalganglien (D'Esposito et al., 1998; Goldman & Rosvold, 1972; Postle & D'Esposito, 1999), der anteriore cinguläre Cortex (ACC) als Teil des limbischen Systems (Lie et al., 2006; McMillan et al., 2007), parietale (Baldo & Dronkers, 2006; Berryhill & Olson, 2008; Curtis, 2006; Jonides et al., 1998) und präfrontale Cortexareale (Funahashi, 2006; Kane & Engle, 2002; Passingham & Sakai, 2004; Petrides, 2000) von entscheidender Bedeutung sind. Die prominenteste Struktur im Zusammenhang mit dem AG ist jedoch weiterhin der PFC, dessen Bedeutung für die AG-Funktionen schon früh im Rahmen von tierexperimentellen Studien entdeckt wurde (Fuster et al., 1982; Miller et al., 1996).

Der PFC bildet zusammen mit dem primär motorischen Cortex und dem prä- und supplementärmotorischen Arealen (einschließlich des Broca-Areals) den menschlichen Frontallappen. Von den hinteren frontalen Gebieten lässt er sich durch zytoarchitektonische Merkmale und ein charakteristisches Muster anatomischer Verbindungen abgrenzen. Der PFC weist im Vergleich mit anderen Gehirnarealen eine besonders hohe bidirektionale Verschaltungsdichte auf (Ullsperger & van Cramon, 2006). Die Verbindungen mit dem Hirnstamm (z.B. dem LC), den verschiedenen Arealen des Neocortex (u.a. dem parietalen und dem inferiotemporalen Cortex), den limbischen Strukturen (wie dem Hippocampus und dem cingulären Cortex) sowie mit dem Thalamus (und hier vor allem dem mediodorsalen Kern) gehören zu den wichtigsten wechselseitigen Konnektionen im Zusammenhang mit der Steuerung kognitiver Prozesse (Thier, 2006). Auf Grund der Vielzahl der Verbindungen wird häufig angenommen, dass der PFC auf der

obersten Hierarchieebene der Informationsverarbeitung steht (Fuster, 2000), jedoch bleibt zu bedenken, dass auch der PFC wechselseitig über *bottom-up* Prozesse von anderen Strukturen beeinflusst wird (Ullsperger & von Cramon, 2006).

Erste Befunde, die die Bedeutung des PFC für AG-Funktionen nahelegten, wurden schon in den 70er und 80er Jahren durch Läsionsstudien an Affen erlangt (Mishkin & Manning, 1978; Passingham, 1985). In diesen Studien wurde den Tieren Teile des PFC mit der beobachtbaren Konsequenz entfernt, dass sie in verschiedenen AG-Aufgaben signifikant schlechtere Leistungen zeigten als intakte Tiere oder Tiere mit Läsionen in anderen Arealen (z.B. Temporallappen). Die Ergebnisse wurden durch elektrophysiologischen Daten weiter untermauert, die eine vermehrte Aktivität der Neurone im PFC von wachen Affen zeigten, die eine Arbeitsgedächtnisaufgabe lösten (Miller et al., 1996). Weitere Studien, allerdings an Patienten mit Schädigungen des PFC, demonstrierten ebenfalls eine läsionsassoziierte Störung des AG. Dies zeigte, dass sich die Ergebnisse aus den Tierexperimenten prinzipiell auch für den Humanbereich replizieren lassen (Muller et al., 2006). Allerdings legten die unterschiedlichen Befunde aus den Studien auch nahe, dass der PFC kein einheitliches Areal darstellt, sondern sich in funktionell distinkte Bereiche gliedern lässt. Hierzu gehören unter anderem der dorsolaterale PFC (DLPFC, Brodmann-Areale (BA) 9, 46, 46/9) und der ventrolaterale PFC (VLPFC, BA 45, 47/12) (Petrides, 2005). Es wird angenommen, dass diese beiden Areale unterschiedliche Aufgaben innerhalb des AG übernehmen. Hierzu gibt es zwei grundlegende Theorien: das domänenspezifische und das funktionsspezifische Modell.

Das **domänenspezifische Modell** nimmt an, dass innerhalb des PFC eine Aufteilung in der Verarbeitung räumlicher und nicht-räumlicher objektbezogener Informationen vorgenommen wird (Levy & Goldman-Rakic, 2000). Diese Theorie beruht auf tierexperimentellen Studien an nicht-menschlichen Primaten, die nahelegten, dass (in Analogie zum ventralen und dorsalen visuellen Verarbeitungsstrom) der VLPFC nicht-räumliche objektbezogene Informationen verarbeitet, während der DLPFC auf visuell-räumliche Inhalte spezialisiert ist (Ullsperger & van Cramon, 2006). Im Gegensatz zum domänenspezifischen Modell basiert das **funktionsspezifische Modell** von Petrides auf der Annahme, dass der VLPFC eher mit den klassischen Behaltensfunktionen (*maintenance*) assoziiert werden kann, der DLPFC hingegen mit der Manipulation der Information (Petrides, 2000; Petrides, 2005). Für beide Modelle finden sich Belege in der Literatur (z.B. Owen, 2000; Ullsperger & van Cramon, 2006; Veltman et al., 2003; Wager & Smith, 2003), so dass noch keine Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Theorie getroffen werden konnte.

Weiterhin wird vermutet, dass der PFC auch eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeitssteuerung übernimmt, die einen entscheidenden Teilprozess der exekutiven Funktionen darstellt (Kane et al., 2002; Smith & Jonides, 1999). Hierzu zählt die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Information, sowie die Vernachlässigung interferierender Reize. Studien stützen diese Annahme, in dem sie zeigen konnten, dass es enge Zusammenhänge zwischen der Arbeitsgedächtniskapazität von Versuchspersonen und deren Fähigkeit zur Aufmerksamkeitskontrolle gibt (Awh et al., 2006; Kane et al., 2001). Allerdings bleibt anzumerken, dass gerade für die Aufmerksamkeitsprozesse nicht nur der PFC von Bedeutung ist, sondern auch der ACC (Lenartowicz & McIntosh, 2005). Dieser ist, neben seiner Funktion für die selektive Aufmerksamkeit, auch an weiteren exekutiven Komponenten des Arbeitsgedächtnisses beteiligt, wie z.B. Konfliktüberwachung (*Monitoring*) und der Problemlösung (Botvinick et al., 2004).

### ***Transmittersysteme***

Neben den neuroanatomischen Strukturen spielen auch die Neurotransmittersysteme eine wichtige Rolle für AG-Funktionen. In tier- und humanexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Neurotransmitter wie Serotonin (5-HT), Acetylcholin (ACh), Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des AG nehmen (Ellis & Nathan, 2001). Von besonderer Bedeutung scheint auch in diesem Kontext wieder der PFC zu sein, dessen Funktion vor allem durch die Katecholamine DA und NA moduliert wird (Arnsten, 1997). Aus diesem Grund sollen im folgenden Abschnitt kurz die Einflüsse dieser beiden Neurotransmitter auf den PFC und die damit zusammenhängende AG-Leistung erläutert werden.

### ***Dopamin***

Das Transmittersystem, das in Bezug auf das AG am besten untersucht ist, ist das dopaminerge System. DA gehört zu der Gruppe der Monoamine, zu denen auch A, NA und 5-HT gehören. Während die ersten drei Transmitter dabei in die Unterkategorie der Katecholamine fallen, zählt das 5-HT zu den Indolaminen (Carlson, 2001). Das DA produziert sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Potentiale, wobei die Wirkweise von den postsynaptischen Rezeptoren abhängt. Es sind verschiedene DA-Rezeptortypen (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>) bekannt, die weiter in die Gruppen D<sub>1</sub>- (D<sub>1</sub> & D<sub>5</sub>) und D<sub>2</sub>- (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub>) Rezeptoren unterteilt werden (Arnsten et al., 2005). Das DA spielt bei unterschiedlichen Funktionen wie Bewegung, Aufmerksamkeit, Lernen und Belohnung eine wichtige Rolle, an denen verschiedene Systeme im Gehirn beteiligt sind. Die drei wichtigsten Systeme

entspringen im Mittelhirn, zum einen in der Substantia nigra (1) und zum anderen im ventralen Tegmentum (2 & 3). Während die ersten beiden Systeme (nigrostriatales und mesolimbische System) an der Bewegung und dem Belohnungslernen beteiligt sind, projizieren die Neurone des dritten Systems (mesocortikales System) vor allem auf den PFC (Carlson, 2001). Es wurde schon früh gezeigt, dass diese Projektion für das AG von wesentlicher Bedeutung ist, da eine Verminderung von DA im DLPFC bei Rhesus-Affen zu einer verminderten Gedächtnisleistung führte, die vergleichbar ausfiel mit der Leistung von Tieren, denen der DLPFC entfernt wurde (Brozoski et al., 1979). Für diese Einschränkungen scheinen vor allem die D<sub>1</sub>-Rezeptortypen verantwortlich zu sein, die in großer Zahl im PFC gefunden werden. Diesbezüglich konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass es eine umgekehrte U-Funktion in Bezug auf die durch den PFC vermittelten Fähigkeiten (zu denen exekutive und AG-Funktionen gehören) zu geben scheint (z.B. Arnsten, 1997; Ellis et al., 2001). Die umgekehrte U-Funktion drückt aus, dass sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe Stimulation der D<sub>1</sub>-Rezeptoren im PFC zu einer Leistungseinschränkung führt, während eine leichte Stimulation AG- und Aufmerksamkeitsprozesse verbessert (Arnsten, 1997; Zahrt et al., 1997). Die Aufgabe der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Gruppe (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub>) ist weitaus schlechter verstanden. Zwar konnte für den D<sub>2</sub>-Rezeptortyp gezeigt werden, dass eine systemische Gabe von D<sub>2</sub>-Agonisten zu einer verbesserten AG-Leistung führt, jedoch bewirkt auf der anderen Seite die Applikation eines D<sub>2</sub>-Antagonisten keine AG-Beeinträchtigungen. Dementsprechend ist hier noch unklar, ob die Verbesserung in der AG-Leistung tatsächlich durch direkte Effekte auf den PFC hervorgerufen wird (Arnsten, 1997). Auch bezüglich der anderen Rezeptortypen fehlen noch weitere Befunde. Für D<sub>4</sub>-Rezeptoren fand man z.B. Hinweise darauf, dass eine Stimulation zu stressinduzierten PFC Dysfunktionen führt. Allerdings ist hier die Rolle des DA unklar, da auch NA eine hohe Affinität für diesen Rezeptortyp aufweist. Es bleibt daher zu vermuten, dass der D<sub>4</sub>-Rezeptortyp eher als ein Katecholamin- und weniger als ein DA-Rezeptor zu verstehen ist (Arnsten et al., 2005).

### *Noradrenalin*

Neben den dopaminergen mesocortikalen Projektionen erhält der PFC, wie bereits in der Erläuterung zum SNS zusammengefasst, auch noradrenerge Eingänge aus dem LC. Auch für NA werden sowohl Beeinträchtigungen als auch Verbesserungen der AG-Leistung beobachtet. Die Richtung des Effekts scheint hierbei mit der Höhe der Konzentration des NA assoziiert zu sein. Während niedrige bis moderate NA Konzentrationen einen positiven Effekt auf das AG ausüben, verschlechtert sich die Leistung unter hohen NA Konzentrationen, wie sie z.B. während eines Stressors vorzufinden sind (Arnsten et al., 2005). Es wird vermutet, dass es sich hierbei um eine Art chemischen Schalter handelt,

der den PFC bei starkem akuten Stress *offline* nehmen soll zugunsten weiter posterior gelegenen cortikalen und subcortikalen Arealen (Chamberlain et al., 2006). Die Richtung des Effektes von NA auf den PFC ist konzentrationsabhängig und von der unterschiedlichen Affinität der verschiedenen Rezeptortypen abhängig. Wie bereits erläutert, findet man vier adrenerge Rezeptortypen:  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren (Carlson, 2001). Für die Effekte auf den PFC und das AG scheinen besonders die  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren verantwortlich zu sein. Hierbei zeigen die  $\alpha_2$ -Rezeptoren eine deutlich höhere NA-Affinität als die  $\alpha_1$ -Rezeptoren, die daher erst bei hohen Konzentration besetzt werden (Arnsten et al., 2005).

Für die  $\alpha_2$ -Rezeptoren (und hier im Besonderen für den Subtyp  $\alpha_{2a}$ ) haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass die Gabe von  $\alpha_2$ -Rezeptor Agonisten zu einer Verbesserung von AG-Aufgaben führte (z.B. Arnsten et al., 1988; Avery et al., 2000). Diese Verbesserung wurde vor allem auf die Effekte der NA-Agonisten auf die postsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren im PFC zurückgeführt (Arnsten et al., 2005). So konnte z.B. eine Studie mit dem SPECT-Verfahren (Single-Photonen Emissions Tomographie) an Affen zeigen, dass die Gabe des  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten Guanfacin zu einem erhöhten regionalen Blutfluss im DLPFC und einer damit einhergehenden verbesserten AG-Leistung führte (Avery et al., 2000). Im Gegensatz dazu zeigten Affen nach der lokalen Infusion des  $\alpha_2$ -Rezeptor-Antagonisten Yohimbin eine deutliche Beeinträchtigung des AG (Li et al., 1999; Li & Mei, 1994). Während die Gabe von  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonisten offensichtlich eine verbesserte AG-Leistung zur Folge hat, scheinen  $\alpha_1$ -Rezeptor-Agonisten das Gegenteil, nämlich die Beeinträchtigung des AG, zu bewirken (Arnsten, 2000; Arnsten et al., 2005; Mao et al., 1999). So konnte z.B. bei Affen eine Verschlechterung einer räumlichen AG-Aufgabe nach lokaler Injektion des selektiven  $\alpha_1$ -Agonisten in den PFC beobachtet werden (Mao et al., 1999). Auf der anderen Seite wurden keine Effekte auf die AG-Leistung bei Affen durch die systemische Gabe eines  $\alpha_1$ -Antagonisten in den DLPFC beobachtet (Li et al., 1994). Diese Befunde legen nahe, dass postsynaptische  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren entgegengesetzte Rollen im PFC spielen (Arnsten et al., 2005; Mao et al., 1999). Diese aus dem Tierexperiment gewonnenen Daten scheinen sich prinzipiell auch auf den Menschen übertragen zu lassen (Chamberlain et al., 2006; Coull, 1994), jedoch ist die Anzahl der widersprüchlichen Befunde hier deutlich höher (Chamberlain et al., 2006). So wurde z.B. in einer Studie von Jäkälä et al. (Jaekaelae et al., 1999) gezeigt, dass der selektive  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist Guanfacin die Leistung in einer räumlichen AG-Aufgabe erhöhte, während Müller et al. (Muller et al., 2005) in einer ähnlichen Studie sogar einen Trend für eine Beeinträchtigung der Leistung zeigten.

### 2.4.3 Stress und Arbeitsgedächtnis

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten der Begriff des AG sowie die wichtigsten neuroanatomischen Grundlagen erläutert wurden, soll im kommenden Abschnitt auf die bisherigen Befunde zu den Effekten von Stress auf das AG eingegangen werden. In der Stressforschung wurden lange Zeit vor allem stressinduzierte Effekte auf Prozesse des LZG untersucht. Hier konnte wiederholt gezeigt werden, dass erhöhte GC-Konzentrationen und/ oder Stress einen deutlichen Einfluss sowohl auf das implizite (z.B. (Jackson et al., 2006; Wolf et al., 2009; Zorawski et al., 2006) als auch das deklarative Gedächtnis (z.B. Lupien et al., 2007; Sauro et al., 2003; Wolf, 2006) ausüben. Hierbei wurden sowohl stressassoziierte Verbesserungen als auch Leistungseinbußen beobachtet (Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003; Domes et al., 2002; Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b). Die Richtung der Beeinflussung, also Verbesserung oder Verschlechterung, scheint hierbei von weiteren modulierenden Faktoren beeinflusst zu werden. Hierzu zählen der emotionale Gehalt der zu lernenden Stimuli (Buchanan & Tranel, 2008; Wolf, 2008), das Geschlecht (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka et al., 2005), das Alter der untersuchten Stichprobe (Kudielka et al., 2004; Lupien et al., 2005) sowie die untersuchte Gedächtnisphase (Roosendaal, 2002; Wolf, 2006). Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis erhielt das AG deutlich weniger Beachtung. Dies ist besonders unter dem Aspekt erstaunlich, wenn man die Bedeutung des AG für andere kognitive Fähigkeiten wie z.B. Speicherung und Abruf aus dem LZG, Problemlösen, Sprache und Handlungsplanung bedenkt.

#### *Tierexperimentelle Studien*

Im Tierexperiment zeichnete sich bereits früh ab, dass chronischer Stress oder eine pharmakologische Manipulation der GC-Konzentrationen zu einer Beeinträchtigung von AG-Leistungen führt. Für chronischen Stress konnte bei Ratten gezeigt werden, dass sowohl das Erlernen einer räumlichen AG-Aufgabe als auch die Leistung in den kritischen Testdurchgängen durch unvorhersagbaren Stress signifikant beeinträchtigt wurde. Die Defizite in den Verhaltensdaten waren auf der anatomischen Ebene mit einer verringerten Plastizität der Neuronen assoziiert, die aus dem Hippocampus auf den PFC projizieren. Weiterhin wurde eine Volumenreduktion der Schichten I-II im PFC festgestellt. Diese morphologischen Veränderungen gingen jedoch nicht mit einer Verringerung der Anzahl der Neuronen einher, sondern es zeigten sich Atrophien der dendritischen Verbindungen (Cerqueira et al., 2007). Ähnliche morphologische Befunde wurden auch durch andere Studien mit wiederholter Stressdarbietung an Ratten gestützt (Cook & Wellman, 2004; Radley & Morrison, 2005). Auch die chronische Verabreichung von Corticosteron (als



Hauptglucocorticoid bei Nagern) oder des selektiven GR-Agonisten Dexamethason führte bei Ratten zu einer Volumenreduktion der Schicht II im medialen PFC (Cerqueira et al., 2005). Allerdings fand sich hier eine Beeinträchtigung der AG-Leistung nur unter Dexamethason-Gabe, während die Verabreichung von Corticosteron zu keinen Leistungseinbußen bei den Tieren führte.

Neben den Befunden zu den Auswirkungen von chronischem Stress, wurden auch negative Einflüsse von akutem Stress auf das AG beobachtet (Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Del Arco A. et al., 2007; Diamond et al., 1999; Roozendaal et al., 2004b). So wurden z.B. in einer Studie von Arnsten et al. (Arnsten et al., 1998) Rhesus-Affen für 30min einem lauten Geräusch von 100-110dB ausgesetzt und im direkten Anschluss in einer AG-Aufgabe getestet. Die Tiere zeigten keine stressassoziierten Leistungsänderungen in Kontrolldurchgängen, die unabhängig von AG-Prozessen gelöst werden konnten, während in Durchgängen mit einer Beanspruchung des AG signifikante Einbußen nach der Stressinduktion beobachtet wurden. Eine Beeinträchtigung der AG-Leistung durch Stress oder erhöhte GC-Konzentrationen wurde auch für Nager berichtet (Del Arco A. et al., 2007; Roozendaal et al., 2004b). In einem Experiment wurden Ratten für einen kurzen Zeitraum (10- 40min) einem von zwei verschiedenen milden Stressoren ausgesetzt (helles Licht oder *handling*-Stress) und im Anschluss daran in einer räumlichen AG-Aufgabe getestet. Gestresste Ratten zeigten unabhängig vom konkreten Stressor im Vergleich zu nicht gestressten Tieren eine verringerte AG-Leistung. Ähnliche Effekte auf das AG wurden in einem pharmakologischen Versuch von Roozendaal et al. (2004b) beobachtet, nachdem den Tieren entweder systemisch Corticosteron injiziert oder ein spezifischer GC-Rezeptor-Agonist direkt in den medialen PFC appliziert wurde. Von besonderem Interesse war hierbei die Beobachtung, dass es zu keinen AG-Verschlechterungen kam, wenn bei den Tieren vor dem Experiment der basolaterale Kern der Amygdala (BLA) durch eine Läsion zerstört worden war. Für die BLA ist bekannt, dass die Aktivierung dieses Kerngebietes über NA vermittelt wird und dieses Gebiet selbst wieder ausgeprägte Projektionen zum medialen PFC aufweist. Ein ähnlicher Effekt wurde in der gleichen Studie durch die Gabe des zentralen  $\beta$ -adrenergen Antagonisten Propanolol erzielt, der ebenfalls GC assoziierte Effekte auf das AG verhinderte. Diese Befunde legen nahe, dass ohne eine Aktivierung der NA Projektionen auf den PFC keine GC vermittelten Stresseffekte auf das AG zu beobachten sind.

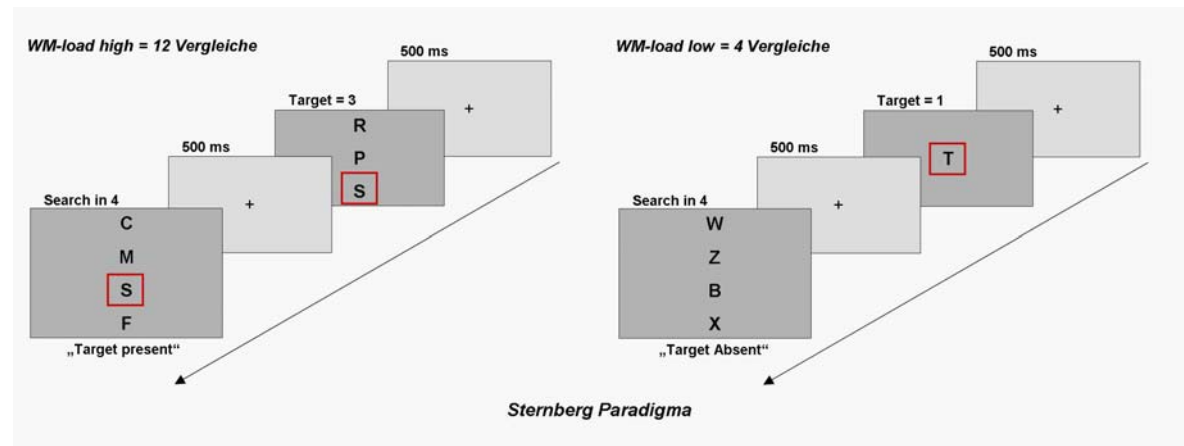
### *Humanstudien*

Im Gegensatz zu den vorangegangenen tierexperimentellen Befunden sind die Ergebnisse aus dem Humanbereich bezüglich der AG-Leistung unter Stress recht heterogen (siehe Tab. 1). Ein häufig eingesetztes Paradigma zur Untersuchung von Stresseffekten auf das AG ist die **Zahlenspannen Aufgabe**, die erfordert, dass Probanden eine Serie von Ziffern, die ihnen vom Versuchsleiter vorgelesen wurde, entweder in der identischen (Zahlenspanne vorwärts) oder der umgekehrten Reihenfolge (Zahlenspanne rückwärts) wiederholen (Wechsler, 1987). Hierzu wurde in einer Studie die AG-Leistung in der Zahlenspanne bei männlichen und weiblichen Studenten in einer stressvollen Prüfungssituation mit der Leistung in einer Phase ohne Prüfungsstress verglichen (Lewis et al., 2008). Während keine Stresseffekte auf den Subtest Zahlenspanne vorwärts berichtet wurden, zeigten die Studenten in der Prüfungsphase sogar eine bessere Leistung in der Zahlenspanne rückwärts, verglichen mit der Kontrollsituation. Die Beobachtung einer Leistungssteigerung unter Stress wurde jedoch für die Zahlenspanne in keiner weiteren Untersuchung unabhängig von verschiedenen Stressoren repliziert. In pharmakologischen Studien, die Probanden entweder GC oder ein Placebopräparat verabreichten, wurden in einer Studie GC induzierte Leistungseinbußen in beiden Untertests in einer Stichprobe mit Männern (Wolf et al., 2001) gefunden, während zwei andere Versuche keine Veränderungen der AG-Leistung bei Frauen (Kuhlmann et al., 2005a) oder einer gemischten Stichprobe (Grossman et al., 2006) berichteten. Auch für die physiologische Stressinduktion, in der eine Stichprobe mit männlichen Probanden für zwei Stunden einem Hitzestressor ausgesetzt wurde, war trotz signifikant erhöhter Cortisol- und Adrenalin Spiegel im Blutplasma kein Einfluss auf die AG-Leistung zu beobachten (McMorris et al., 2006). Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Stressinduktion durch psychologische Stressoren (TSST und öffentliche Rede). Obwohl für die gestressten Versuchspersonen bei allen Studien signifikante Anstiege des Cortisols im Speichel gemessen wurden, fanden sich hier bei fast allen Studien keine Einflüsse von psychosozialen Stress auf beide Untertests der Zahlenspannen Aufgabe (Hoffman & al'Absi, 2004a; Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2006). Lediglich in einer Studie von Elzinga und Roelofs (Elzinga et al., 2005a) wurden Einbußen in der Zahlenspanne vorwärts beobachtet. Allerdings galt dies nur für die Probanden, die entsprechend ihres Cortisolprofils nach dem TSST als *responder* klassifiziert wurden (Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.1). Gleichzeitig gaben die Daten Hinweise darauf, dass es nur dann zu einer Leistungsverschlechterung der AG-Leistung kam, wenn neben den erhöhten Cortisolkonzentrationen auch eine gleichzeitige Aktivierung des SNS gegeben war. Dieser Befund deckt sich mit Beobachtungen zum deklarativen Gedächtnis. Auch hier wurde wiederholt demonstriert, dass neben einer Erhöhung der GC auch eine durch die Testung

hervorgerufene emotionale Erregung und/oder eine Aktivierung des SNS gegeben sein muss, damit Stresseffekte auf das Gedächtnis beobachtbar sind (Kuhlmann & Wolf, 2006b; Okuda et al., 2004; Roozendaal et al., 2004a; Roozendaal et al., 2004b). Zusammenfassend lässt sich für die Zahlenspannen Aufgabe festhalten, dass unter Stress und/ oder erhöhter GC (und SNS) Aktivierung sowohl eine Leistungsverbesserung (Lewis et al., 2008), eine Leistungsverschlechterung (Elzinga et al., 2005b; Wolf et al., 2001) als auch keine Effekte von Stress gefunden wurden (Grossman et al., 2006; Hoffman et al., 2004a; Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b; McMorris et al., 2006; Smeets et al., 2006). Jedoch muss in Bezug auf die Zahlenspannen Aufgabe kritisch in Betracht gezogen werden, dass es sich hierbei um eine einfache AG-Aufgabe handelt, die relativ geringe Anforderungen an das AG stellt. Dies gilt im Besonderen für den Subtest Zahlenspanne vorwärts, da hier lediglich das Behalten der Zahlen gefordert wird, und keine weitere Bearbeitung der Gedächtnisinhalte vorgenommen wird. Auf Grund dieser Merkmale bleibt fraglich, wie sensitiv die Zahlenspannen Aufgabe für stressinduzierte Gedächtniseffekte bei gesunden Probanden ist (D'Esposito & Postle, 1999a; Reynolds, 1997).

Im Gegensatz zur Zahlenspanne haben andere Studien deutlich komplexere AG-Aufgaben verwendet. Zu denen, die häufig eingesetzt werden, zählen das Sternberg-Paradigma, die *n-back* Aufgabe und die *Operation-Span* Aufgabe (Engle et al., 1992; Owen et al., 2005; Sternberg, 1966; Turner & Engle, 1989). Im Sternberg-Paradigma sollen sich Probanden eine bestimmte Anzahl von Reizen (meist Ziffern oder Buchstaben) über ein Verzögerungsintervall hinweg einprägen. Nach diesem Intervall werden ihnen dann Vergleichsreize präsentiert (siehe Abb. 4). Die Aufgabe der Versuchsperson besteht nun darin zu entscheiden, ob ein Stimulus aus dem zuerst gesehenen Reizset mit einem der Vergleichsreize übereinstimmt. Die Anforderung an das AG kann hierbei über die Anzahl der zu memorierenden Reize und der Vergleichsreize bestimmt werden, da mit einer Erhöhung derselben gleichzeitig auch die Menge der notwendigen Vergleiche zunimmt. In Bezug auf das Sternberg-Paradigma fanden sowohl eine pharmakologische (Lupien et al., 1999) als auch eine TSST-Studie signifikante Leistungsverschlechterungen (Oei et al., 2006). In beiden Studien waren hiervon vor allem solche Durchgänge betroffen, die hohe Anforderungen an das AG stellten. Außerdem wurden die Effekte in der pharmakologischen Studie nur unter sehr hohen GC-Konzentrationen beobachtet, während niedrigere GC-Spiegel keinen Effekt bewirkten. Im Gegensatz zu diesen beiden Studien wurde in einer Studie, die den CPT einsetzte und dadurch einen signifikanten Cortisolanstieg induzierte, keine Stresseffekte auf das AG gefunden (Porcelli et al., 2008). Allerdings, wie bereits im Abschnitt 2.3.1 über die verschiedenen Stressorarten angemerkt

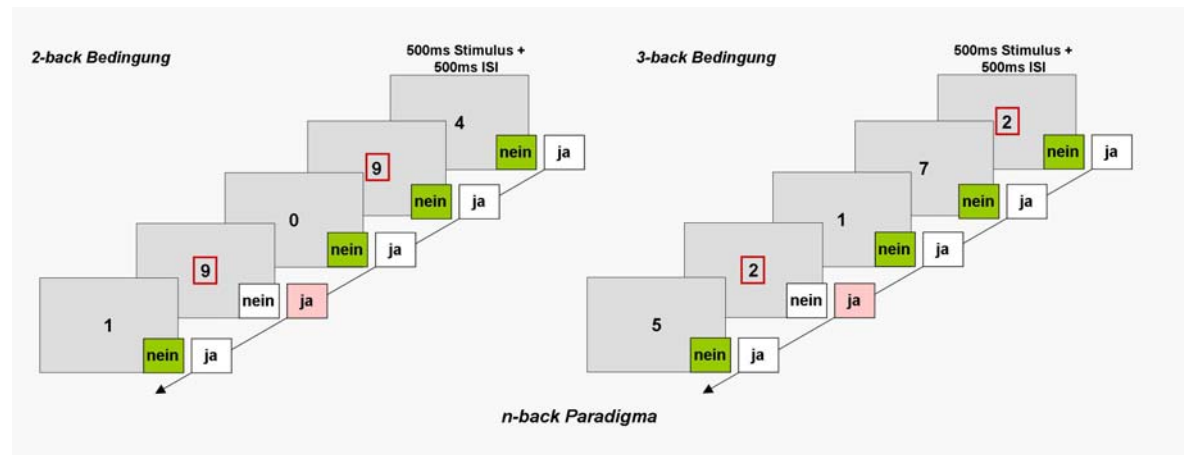
wurde, sind die Cortisolanstiege, die mit dem CPT erreicht werden, in der Regel deutlich geringer als solche, die vom TSST induziert werden und liegen weit unterhalb der GC-Erhöhungen, die mit der pharmakologischen Manipulation erreicht werden.



**Abb. 4:** Schematische Darstellung des Sternberg Paradigmas

Ein weiteres, oft angewandtes Paradigma in der AG-Forschung ist die sogenannte n-back Aufgabe (Owen et al., 2005). Bei diesem Paradigma geht es darum, dass einer Versuchsperson in kurzer Folge einzelne Reize (z.B. Ziffern, Buchstaben, abstrakte Zeichnungen usw.) auf einem Computermonitor präsentiert werden. Der Proband muss bei jedem Reiz entscheiden, ob dieser identisch ist mit einem Reiz, der n-Schritte zuvor präsentiert wurde. Variationen der Schwierigkeit werden durch die Anzahl der Schritte erlangt, die zwischen dem zu memorierenden Reiz und dem Vergleichsreiz liegen. Die n-back Aufgabe beinhaltet durch ihren Aufbau sowohl ein Behaltenselement als auch eine exekutive Komponente, da die Liste der miteinander zu vergleichenden Stimuli permanent aktualisiert werden muss. Häufige Varianten sind die 2-back und 3-back Bedingung, in der der Vergleich mit dem vorletzten (2-back), bzw. vor-vorletzten (3-back) Stimulus vorgenommen werden muss (siehe Abb. 5). Zum n-back Paradigma gibt es bisher erst wenige Studien, die die Stresseffekte auf diesen Aufgabentyp überprüfen (Brunner et al., 2005; Monk & Nelson, 2002). Bei Brunner et al. (Brunner et al., 2005) wurden gesunde Probanden mit Patienten unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen (Multiple Sklerose und akute optische Neuritis) verglichen. Der Patientengruppe wurde über fünf Tage hohe GC-Dosen verabreicht und dann die AG-Leistung mit den gesunden Kontrollen in einer 2-back Bedingung verglichen. Hierbei wurden keine Unterschiede in der AG-Leistung zwischen gesunden und mit GC behandelten Probanden gefunden.

In einer zweiten Studie mit gesunden Probanden wurde ebenfalls kein Einfluss einer pharmakologischen GC-Manipulation gefunden (Monk et al., 2002), welche eine 2-back Aufgabe mit Objekten und Bildern von Gesichtern bearbeiteten.



**Abb. 5:** Schematische Darstellung des n-back Paradigmas

Ein letztes Paradigma, das an dieser Stelle vorgestellt werden soll, ist die sogenannte *Operation-Span* Aufgabe (*O-Span task*; (Engle et al., 1992; Turner & Engle, 1989). In dem *O-Span* Paradigma müssen die Probanden zuerst eine einfache mathematische Aufgabe (z.B.  $9/3 + 4$ ) im Kopf lösen und sich unmittelbar danach ein ihnen präsentiertes Wort merken. Dabei kann ein gesamter Aufgabenblock 2 bis 5 solcher Kopfrechnen- Wort Serien beinhalten. Am Ende eines jeden Blocks werden die Versuchspersonen gebeten, alle erinnerten Wörter aus dem zuvor präsentierten Aufgabenblock in der richtigen Reihenfolge aufzuschreiben. Diese Aufgabe wurde in der Stressforschung in zwei Studien eingesetzt, die die Einflüsse von naturalistischen Stressoren auf das AG beobachteten. Die erste Studie setzte hierzu einen Fragebogen ein, der die von den Probanden berichtete Anzahl von stressvollen Lebensereignissen als Stressmaß erfasste (Klein et al., 2001). Dieses Maß wurde dann im Zusammenhang mit der Leistung in der *O-Span task* untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen einer höheren Anzahl negativer Lebensereignisse und einer schlechteren Leistung in der *O-Span task*. Dieser Zusammenhang wurde umso deutlicher, je höher die Anforderung in der AG-Aufgabe an die Probanden war. Allerdings ist bei dieser Studie zu beachten, dass es sich nicht um eine Stressinduktion durch ein akutes Ereignis handelt und außerdem keine endokrinen Messungen vorgenommen wurden, um das Stresserleben auch physiologisch zu quantifizieren. Im Gegensatz zu den Leistungsverschlechterungen in der ersten Studie berichtete eine zweite Untersuchung (Robinson et al., 2008) keinen Einfluss eines akuten

## THEORETISCHER HINTERGRUND

Stressors (*Helicopter underwater escape training*) auf die *O-Span* Aufgabe, allerdings wurde hier in den Analysen festgestellt, dass zum Zeitpunkt der AG-Messung auch keine signifikanten Konzentrationsveränderungen des Cortisols bei den Probanden vorlagen.

Neben den hier erläuterten Befunden zu den häufig eingesetzten und gut evaluierten Paradigmen wie die Zahlenspanne als eine einfache AG-Aufgabe und den komplexeren Aufgaben wie Sternberg-, n-back und O-Span Paradigma findet man in der Literatur noch einige weitere Studien, die die Einflüsse von Stress mit Hilfe verschiedenster AG-Paradigmen untersucht haben (z.B. dichotisches Hören, Lesespanne, Kopfrechnen, Corsi-Block Spanne, usw.). Auch für diese Studien bleibt die Befundlage heterogen. Während eine Prüfungsperiode keine Einflüsse auf eine auditorisch-verbale AG-Aufgabe hat (Vedhara et al., 2000), führt die GC-Gabe über eine Dauer von 10 Tagen zu einer Leistungsverminderung in einer selbststrukturierten Suchaufgabe (*self-ordered search task*, (Young et al., 1999). Für den TSST (und eine modifizierte TSST-Version) wurde eine stressinduzierte Einschränkung der Lesespanne (Luethi et al., 2009) und der Kopfrechenleistung (al'Absi et al., 2002a) beobachtet, während auf der anderen Seite eine Verbesserung durch Stress für das dichotische Hören festgestellt wurde (al'Absi et al., 2002a).

Zusammenfassend lässt sich für den Einfluss von Stress auf das AG festhalten, dass die Befundlage bisher keine eindeutigen Schlussfolgerungen bezüglich möglicher Stresseffekte zulässt. Während einige Studien keine Belege für einen Einfluss von Stress auf das AG finden (z.B. Grossman et al., 2006; Kuhlmann et al., 2005b; Porcelli et al., 2008), zeigen andere Studien sowohl positive (al'Absi et al., 2002a; Lewis et al., 2008) als auch negative Auswirkungen (Elzinga et al., 2005b; Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006) auf verschiedene AG-Paradigmen. Bei der Frage nach dem Grund für die heterogene Ergebnislage kommen neben den spezifischen Eigenschaften der untersuchten Stichprobe (z.B. Alter, Geschlecht, Gesundheitsstatus) auch die Verwendung verschiedener AG-Aufgaben und der Einsatz unterschiedlicher Stressoren in Betracht.

Autor	physiol. Stressmarker	WM Aufgabe	Stresseffekte	VPn	Stressor
<i>Elzinga &amp; Roelofs (2005)</i>	Speichel Cortisol, Herzrate, Blutdruck	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	- =	23 ♂; 21 ♀	TSST
<i>Kuhlmann, Piel &amp; Wolf (2005)</i>	Speichel Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	= =	19 ♂	TSST
<i>Smeets, Jelacic &amp; Merckelbach (2006)</i>	Speichel Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	= =	30 ♂; 30 ♀	TSST
<i>Hoffman &amp; al'Absi (2004)</i>	Speichel Cortisol, Herzrate, Blutdruck	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts Visuelle Gedächtnisspanne vorwärts Visuelle Gedächtnisspanne vorwärts	= = = =	10 ♂; 15 ♀	Freie Rede (3 Blöcke)
<i>Wolf et al. (2001)</i>	Plasma Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	- -	20 ♂ (9 jung, 11 alt)	GC Gabe
<i>Kuhlmann, Kirschbaum &amp; Wolf (2005)</i>	Speichel Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	= =	16 ♀	GC Gabe
<i>Grossman et al. (2006)</i>	Plasma Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts Buchstaben-Nummern Reihenfolge	= = =	8 ♂; 4 ♀	GC Gabe
<i>Lewis et al. (2008)</i>	Speichel Cortisol	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts	= +	20 ♂; 28 ♀	Prüfungsperiode
<i>McMorris et al. (2006)</i>	Plasma Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin	Zahlenspanne vorwärts Corsi Blockspanne vorwärts Random Movement Generation Aufgabe	= = -	8 ♂	Hitze Stressor
<i>Oei et al. (2006)</i>	Speichel Cortisol, Herzrate, Blutdruck	Sternberg Paradigma	-	20 ♂	TSST
<i>Porcelli et al. (2008)</i>	Speichel Cortisol (Exp. 1)	Sternberg Paradigma	=	6 ♂; 12 ♀ (Exp.1)	CPS
<i>Lupien, Gillin &amp; Hauger (1999)</i>	Plasma Cortisol	Sternberg Paradigma	-	40 ♂	GC Gabe
<i>Monk &amp; Nelson (2002)</i>	Speichel Cortisol, Puls, Blutdruck	n-back Paradigma	=	12 ♂; 12 ♀	GC Gabe
<i>Brunner et al. (2005)</i>	keine	n-back Paradigma	=	9 ♂; 21 ♀ (Pat.); 33 Kontrollen	GC Gabe 5 Tage (Patienten)
<i>Klein &amp; Boals (2001)</i>	keine	Operation word span Aufgabe	-	88 (Exp.1&2)	Stressereignisse der letzten 6 Mt.
<i>Robinson et al. (2008)</i>	Speichel Cortisol	Operation word span Aufgabe (Exp.1) Serial Seven task (Exp. 2)	= -	20 ♂ (Exp.1) 20 ♂ (Exp.2)	Helicopter underwater evacuation training
<i>Luethi, Meier &amp; Sandi (2009)</i>	Speichel Cortisol	Lesespanne	-	35 ♂	TSST
<i>al'Absi, Hugdahl &amp; Lovallo (2002)</i>	Plasma Cortisol	Dichotisches Hören Kopfrechnen	+ -	40 ♂	freie Rede (Block 1), Kopfrechnen (Block 2)
<i>Young et al. (1999)</i>	Cortisol im Urin	Self-ordered search Task	-	20 ♂	GC Gabe 10 Tage
<i>Vedhara et al. (2000)</i>	Speichel Cortisol	Auditorisch- verbale AG-Aufgabe	=	36 ♂; 24 ♀	Prüfungsperiode

Tab. 1: Übersichtstabelle Arbeitsgedächtnis und Stress- und/ oder GC-Erhöhungen

### 2.5 Zusammenfassung und Ziele der eigenen Studien

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertationsschrift wurde bisher der aktuelle Stand der Forschung bezüglich der endokrinen Stressreaktion, deren Aktivierung durch verschiedenartige Stressoren und die Auswirkung von Stress auf das AG als eine wichtige kognitive Fähigkeit erläutert. Im Folgenden sollen nun vier Studien dargestellt werden, die sich thematisch vor allem mit zwei Aspekten der humanen Stressreaktion befassen:

- 1) der genaueren Charakterisierung der physiologischen Stressantwort auf zwei unterschiedliche Prüfungssituationen als naturalistische Stressoren, die sich in der wahrgenommenen sozial evaluativen Bedrohung unterscheiden und
- 2) der Auswirkung von zwei Laborstressoren auf die Leistung in zwei Arbeitsgedächtnisparadigmen, die bezüglich ihrer Schwierigkeit und ihrer Anforderung an zentral exekutive Funktionen variieren.

#### ***Studie 1 & 2: Die physiologische Stressantwort in Abhängigkeit der sozial evaluativen Bedrohung in Prüfungssituationen***

In den ersten beiden Studien wurde der Schwerpunkt auf die Fragestellung gelegt, wie sich das Ausmaß der sozial evaluativen Bedrohung auf die Höhe der HHNA-Antwort auswirkt. Zu diesem Zweck wurden zwei Stichproben mit männlichen und weiblichen Studenten in einer mündlichen (Studie 1) und einer schriftlichen Prüfungssituationen (Studie 2), sowie an einem Kontrolltag ohne Stress untersucht. Die Speichelproben zur Hormonbestimmung wurden an Prüfungstagen unmittelbar vor und nach der Leistungssituation erhoben. Dieses Vorgehen erlaubte die Bestimmung 1) der antizipatorischen Cortisolreaktion vor dem Beginn der Prüfung und 2) der akuten HHNA-Aktivierung als direkte Reaktion auf den Stressor. An den entsprechenden stressfreien Kontrolltagen wurden die Proben zu den gleichen Uhrzeiten wie am Prüfungstag gesammelt, um zirkadiane Effekte auszuschließen (Van Cauter, 1990).

In der **1.Studie** wurden die sAA- und Cortisolkonzentrationen vor und nach einer mündlichen Prüfung erhoben. Eine mündliche Prüfung ist ein akuter naturalistischer Stressor, der durch eine direkte Interaktion zwischen den Prüfungskandidaten und den Prüfern mit einer darauf folgenden Leistungsbeurteilung charakterisiert ist. Die Rückmeldung über die gezeigte Leistung erfolgt dabei unmittelbar. Diese



Prüfungssituation ist den psychosozialen Laborstressoren (wie dem TSST) in wichtigen Merkmalen ähnlich (Kudielka et al., 2009; Mason, 1968a; Mason, 1968c), da auch hier der Teilnehmer in einer selbstwertrelevanten Leistung evaluiert und eine negative Beurteilung möglich ist. Dementsprechend ist es naheliegend anzunehmen, dass mündliche Prüfungssituationen mit einem hohen Ausmaß an sozial evaluativer Bedrohung verbunden sind. Auch besitzen Prüfungen ein Element der Unkontrollierbarkeit, da der Teilnehmer nur sehr begrenzt auf den Prüfungsverlauf Einfluss nehmen kann.

Um weitergehend zu untersuchen, inwiefern naturalistische Stressoren ähnliche Merkmale bezüglich der hormonellen Stressreaktion zeigen wie Laborstressoren, wurde in einem 2. Teil der Studie an der Hälfte der Probandengruppe die Habituation der Cortisolantwort untersucht. Zu diesem Zweck wurden zusätzlich Speichelproben an einem weiteren Tag mit einer mündlichen Prüfung beim gleichen Prüfer genommen. Die Habituation ist ein Merkmal, welches für den TSST als psychosozialen Stressor im Labor wiederholt bei einem Großteil der Probanden berichtet wurde (Kirschbaum et al., 1995b; Schommer et al., 2003). Fraglich ist allerdings, ob eine Gewöhnung auch für Prüfungen eintritt, die aufgrund ihrer Benotung für den Erfolg im Studium von besonderer Relevanz sind. Eine Studie, die nahelegt, dass es aufgrund ihrer Bedeutung für die Versuchspersonen entscheidende Unterschiede zwischen naturalistischen und Laborstressoren gibt, beobachtete keine Habituation der Stressantwort für Tänzer einer Turniertanzgruppe, die an verschiedenen Turnieren teilnahmen (Rohleder et al., 2007). Zusätzlich wurden in dieser Studie verschiedene Persönlichkeitseigenschaften (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen usw.) mittels Fragebögen (z.B. NEO-FFI, Costa & McCrae, 1992) erhoben, um mögliche modulierende Einflüsse der Persönlichkeit auf die Stressantwort zu kontrollieren.

Im Gegensatz zur 1. Studie wurden die Cortisolkonzentrationen der Probanden in der **2. Studie** vor und nach einer Klausur erhoben. Diese Form der schriftlichen Wissensabfrage ist anonym, da hier die individuelle Leistung des Teilnehmers nicht in der Prüfungssituation selbst beurteilt wird, sondern dies erst zu einem späteren Zeitpunkt in Abwesenheit des Probanden stattfindet. Auch die Rückmeldung erfolgte nicht in einer persönlichen Interaktion, sondern in einem anonymisierten Verfahren. Diese spezifischen Merkmale führen dazu, dass die Bedrohung des Selbstwertes durch eine negative Beurteilung in der Situation deutlich verringert ist. Dies lassen auch Untersuchungen von Laborsituationen vermuten, die berichten, dass die bloße Anwesenheit anderer Personen während einer Leistungssituation, in der keine Beurteilung durch die anwesenden

Personen vorgenommen wird, nicht zu einer erhöhten HHNA-Aktivität führt (Dickerson et al., 2008).

Als weitere Fragestellung wurden in dieser Studie mögliche antizipatorische Effekte des naturalistischen Stressors auf die HHNA untersucht, indem drei zusätzliche Speichelproben (um 10:00, 16:00 und 21:00 Uhr) sowohl am Vortag der Prüfung und als auch am Vortag des Kontrolltages gesammelt wurden. Frühere Studien hatten erhöhte Cortisolkonzentrationen sowohl in der Prüfungsphase (die Tage, die der Prüfung vorausgehen oder folgen; z.B. Weekes et al., 2006) als auch am Tag der Prüfung selbst unmittelbar vor dem Beginn der Prüfung (Lacey et al., 2000; Martinek et al., 2003) gemessen. Allerdings wurde in diesen Studien bisher nicht der Versuch unternommen, den Zeitpunkt einzugrenzen, an dem die antizipatorische Reaktion einsetzt. Die drei Messungen am Vortag der Stresssituation sollten hierzu erste exploratorische Daten liefern.

Ein letzter Aspekt dieser Untersuchung befasste sich mit einem weiteren, der Prüfung verwandten, naturalistischen Stressor: dem Referat innerhalb einer Seminarsituation. Die Referatssituation teilt sich die sozial evaluative Bedrohung als Merkmal mit der mündlichen Prüfung, da hier ebenfalls eine Einschätzung der Referenten sowohl durch die anderen Seminar Teilnehmer als auch durch die Seminarleitung stattfindet. Auf der anderen Seite unterscheidet sich die Referatssituation durch ihren geringer ausgeprägten Leistungsdruck von den Prüfungssituationen, da eine schlechte Leistung normalerweise geringere Konsequenzen auf den Erfolg im Studium ausübt, als dies bei Prüfungen der Fall ist. Dementsprechend erlaubt die Erhebung der Stressantwort für eine Referatssituation, den Einfluss der sozial evaluativen Bedrohung auf eine Situation mit einem geringen Leistungsdruck zu untersuchen und dies mit der Cortisolreaktion für verschiedene Prüfungssituationen zu vergleichen.

Die **Ziele der Studien 1 und 2** lassen sich wie folgt zusammenfassen: die Ergebnisse aus den beiden Studien sollten dazu beitragen, die Bedeutung der sozial evaluativen Komponente bei naturalistischen Stressoren (und hier vor allem für universitäre Leistungssituationen) besser zu verstehen. Für die Ergebnisse wurde erwartet, dass mündliche Prüfungen im Vergleich zu Schriftlichen ein höheres Maß an wahrgenommener Bedrohung verursachen. Dies sollte sich in höheren antizipatorischen Cortisolkonzentrationen vor dem Beginn der mündlichen Prüfung zeigen. Im Vergleich dazu wurde für die schriftlichen Prüfungen eine deutlich geringere hormonelle Veränderung erwartet. Die Cortisolwerte der Seminar-Referenten in der zweiten Studie

sollten, da auch hier eine potentielle Bedrohung des Selbstwertes angenommen werden kann, höher sein als die Level, die durch die schriftliche Prüfung provoziert werden. Für den Vergleich der Cortisolkonzentrationen für die mündliche Prüfung und die Referatssituation wurde vermutet, dass die Cortisolausschüttung vor der mündlichen Prüfung aufgrund des höheren Leistungsdrucks stärker ausgeprägt ist als vor dem Seminar. Neben dem unterschiedlichen Leistungsdruck wären auch weitere Einflussfaktoren denkbar, wie die größere Vertrautheit mit der Situation (Seminarraum, Seminarleitung, Kommilitonen usw.), eine bessere Kontrollierbarkeit (aktive Gestaltung des Referats) und einer möglichen sozialen Unterstützung durch die Kommilitonen.

### ***Studie 3 & 4: Die Auswirkung von Laborstress auf die AG-Leistung in Abhängigkeit von der Aufgabenschwierigkeit und den Anforderungen an die exekutiven Funktionen***

Wie bereits erläutert wurde, besitzen naturalistische Stressoren die höchste ökologische Validität, allerdings erlauben sie selten die weiterführenden Auswirkungen von Stress auf kognitive Funktionen wie das AG zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde zur Stressinduktion in den Studien 3 und 4 ein Versuchsdesign mit zwei etablierte Laborstressoren eingesetzt (Studie 3: TSST; Studie 4: CPT). Um mögliche Geschlechtseffekte auf die Höhe der HHNA-Reaktion auszuschließen, wie dies für Laborstressoren wiederholt nachgewiesen wurden (Kudielka et al., 2005), wurden für beide Untersuchungen ausschließlich männliche Probanden rekrutiert. Weiterhin wurden beide Versuche als Gruppenvergleiche durchgeführt (Stress-Gruppe vs. stressfreie Kontrollgruppe). Dieses Vorgehen sollte sicherstellen, dass nicht mögliche Lerneffekte, wie sie bei einem Messwiederholungsdesign auftreten können, die Stresseffekte auf die AG-Leistung beeinflussen. Eine Messung der physiologischen Stressreaktion fand unmittelbar vor dem Stressor bzw. der Kontrollsituation, sowie zu mehreren Zeitpunkten nach der jeweiligen Situation statt.

Das Ziel von **Studie 3** lag darin, die Auswirkung des TSST auf eine komplexe AG-Aufgabe, die n-back task, zu untersuchen. Frühere Studien, die das Sternberg-Paradigma als ebenfalls komplexe Aufgabe entweder nach einer pharmakologischen Cortisolgabe (Lupien et al., 1999), oder nach einer Stressinduktion durch den TSST (Oei et al., 2006) eingesetzt hatten, beobachteten stressinduzierte Einschränkungen der Leistung (z.B. längere Reaktionszeiten in der Stressgruppe). Allerdings waren Leistungseinbußen nur bei Durchgängen mit einer hohen Anforderung an die AG-Kapazität zu beobachten, während

leichte Durchgänge durch Stress oder GC-Gabe nicht beeinflusst wurden. Zum n-back Paradigma liegen bisher lediglich zwei pharmakologische Studien vor (Brunner et al., 2005; Monk et al., 2002), die keine Leistungsveränderungen fanden. Allerdings sind beide Studien nur schwer miteinander zu vergleichen, da unterschiedliche Reize (Objekte, Gesichter und Zahlen) in der n-back Aufgabe eingesetzt wurden und darüber hinaus in der zweiten Studie mit einer neurologischen Patientengruppe gearbeitet wurde. Mögliche Auswirkungen von psychosozialen Stress auf das n-back Paradigma mit neutralen Reizen (Zahlen von 0-9) wurden bisher noch nicht überprüft, so dass bisher nicht bekannt ist, wie sich moderater physiologischer Stress auf diesen Aufgabentyp auswirkt. Im Rahmen dieser Studie sollte neben der Frage, ob psychosozialer Stress das AG im Allgemeinen beeinträchtigt, ebenfalls geklärt werden, ob verschiedene Schwierigkeitsbedingungen unterschiedlich vom Stress beeinflusst werden, wie dies durch die Befunde zu den Effekten von Stress oder erhöhter GC auf das Sternberg Paradigma nahegelegt wird (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). Zu diesem Zweck wurden die Probanden 10min nach dem Ende des TSSTs oder der Kontrollsituation in zwei Schwierigkeitsbedingungen, der 2-back und der 3-back Variante der n-back Aufgabe, getestet.

In **Studie 4** sollte weiterführend zur Studie 3 getestet werden, ob die Anforderung an die exekutiven Funktionen entscheidend an den Stresseffekten auf die AG-Leistung beteiligt sind. Es gibt Hinweise darauf, dass erhöhte GC-Spiegel die Funktionen der zentralen Exekutive herabsetzten und zu Defiziten in einer hierfür sensitiven Aufgaben (Go-/nogo Paradigma) führen (Scholz et al., 2009). In Studie 4 wurde zur Untersuchung dieser Fragestellung der CPT als stressinduzierende Methode eingesetzt. Bei dem CPT handelt es sich, wie bereits erläutert, um einen physiologischen Stressor, der über die Aktivierung der Thermorezeptoren und Nozizeptoren eine physiologische Stressreaktion auslöst (McRae et al., 2006; Velasco et al., 1997). Die Variation der stressinduzierenden Methode wurde vorgenommen, um mögliche psychologische Effekte des Stressors, welche bei psychosozialen Induktionsmethoden zu vermuten sind (z.B. vermehrte negative Stimmung, intrusive Gedanken über die erbrachte Leistung), zu reduzieren. Zur Testung der AG-Leistung wurden die O-Span und die Zahlenspannen Aufgabe verwendet (Engle et al., 1992; Wechsler, 1987). Die Zahlenspannen Aufgabe besteht aus zwei Bedingungen, der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts. Während die Zahlenspanne vorwärts eher dem klassischen KZG zuzuordnen ist und die Anforderungen an Exekutivfunktionen als minimal betrachtet werden können, erfordert die Zahlenspanne rückwärts neben dem Behalten ebenfalls eine Manipulation der vorgegebene Zahlenserie; eine Aufgabe, die exekutive Funktionen benötigt (Engle et al., 1992; Wechsler, 1987). Obwohl dies bisher nicht systematisch untersucht wurde, ist anzunehmen, dass die O-Span Aufgabe als wesentlich

komplexer eingestuft werden kann (Bearbeitung von 2 Aufgabentypen im Wechsel), als beide Bedingungen der Zahlenspanne. Dies sollte mit höhere Anforderungen an die zentrale Exekutive einhergehen (Redick & Engle, 2006). Sollten durch Stress tatsächlich solche Aufgaben besonders beeinträchtigt werden, die exekutive Funktionen in Anspruch nehmen, dann sollte sich dies in der CPT-Gruppe durch Defizite sowohl in der Zahlenspanne rückwärts als auch in der O-Span Aufgabe widerspiegeln.

Zusammenfassend kann für die **Studien 3 und 4** festgehalten werden, dass bisherige Studien zum Einfluss von Stress auf das AG heterogene Befunde erbracht haben (z.B. (Grossman et al., 2006; Kuhlmann et al., 2005b; Lewis et al., 2008; Oei et al., 2006). In den vorliegenden beiden Studien sollten daher systematisch die Auswirkungen von Stress auf das AG getestet werden. Als modulierende Variablen wurden die Aufgabenschwierigkeit und die Anforderung an die exekutiven Funktionen in Betracht gezogen. Es wurde erwartet, dass Stress zu Einbußen in der AG-Leistung führt. Diese sollte besonders deutlich in den Bedingungen mit hoher Aufgabenschwierigkeit (3-back Aufgabe) und hoher Anforderungen an die zentrale Exekutive sein (Zahlenspanne rückwärts und O-Span Aufgabe).

**3. EMPIRISCHE STUDIE 1**

**„Neuroendocrine stress responses to an oral academic exam:  
No influence of sex, repeated participation and personality traits.”**

Daniela Schoofs , Rebecca Hartmann, Oliver T. Wolf

## RESEARCH REPORT

**Neuroendocrine stress responses to an oral academic examination: No strong influence of sex, repeated participation and personality traits**

D. SCHOOF, R. HARTMANN &amp; O. T. WOLF

*Department of Psychology, University of Bielefeld, Postfach 10 01 31, D-33501 Bielefeld, Germany**(Received 18 December 2006; revised 20 April 2007; accepted 16 May 2007)***Abstract**

Public speaking tasks have been widely used as laboratory stressors in human research. Fewer studies have investigated similar real life situations like oral examinations and results have been inconsistent. The present study investigated salivary cortisol (as a marker of hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) activity) and salivary alpha-amylase (sAA as a marker of sympathetic nervous system (SNS) activity) within the context of a university examination.

Subjects were 40 undergraduate students who participated in an oral examination. Of these, 20 also participated in a second examination within a few weeks. Cortisol and sAA were measured immediately before and after the examination and on a control day. Additionally, subjects filled out personality questionnaires.

A strong anticipatory increase in salivary cortisol and sAA as well as more modest further increases between the pre- and post-measurements were detected during the examination. Sex or oral contraceptive use had no influence on either measure. In addition, no significant differences between the first and second examination were observed.

The findings indicate the neuroendocrine stress responses to laboratory stressors and to heralded real life stressors as well as the modulatory variables involved differ from each other.

**Keywords:** *Oral examination, salivary alpha-amylase (sAA), salivary cortisol, sex differences, stress*

**Introduction**

Stressful events lead to an enhanced activity of the sympathetic nervous system (SNS) and the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis (de Kloet et al. 2005). The SNS acts via the catecholamines adrenaline and noradrenaline and triggers a first rapid response. Alpha-amylase (sAA) has been used as a non-invasive salivary marker of SNS activity. SAA is a protein of importance for enzymatic digestion, but its secretion is initiated by the sympathetic branch of the autonomic system. Several studies have shown that the activity of sAA is increased by acute stress (Chatterton et al. 1996; Rohleder et al. 2004; van Stegeren et al. 2006), that this increase can be prevented with beta receptor blockers (van Stegeren et al. 2006) and that this increase correlates with other measures of SNS

activity (Chatterton et al. 1996; Rohleder et al. 2004; van Stegeren et al. 2006).

A somewhat slower second response is the activation of the HPA axis which leads to adrenal secretion of glucocorticoids (GCs, particularly cortisol in humans; de Kloet et al. 2005). These two stress systems influence a number of target tissues in the periphery and in the brain. For example, alterations of the HPA axis and the SNS modulate cognitive and affective processing (de Kloet et al. 2005; Roozendaal et al. 2006; Wolf 2006).

Two different strategies have been used to investigate stress. Firstly, stress might be induced in the laboratory (Kirschbaum et al. 1993; Sita and Miller 1996). One laboratory stressor, the Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al. 1993), appears to be especially potent. It consists mainly of a public speech and mental arithmetic in front of an audience

Correspondence: O. T. Wolf, Department of Psychology, University of Bielefeld, Postfach 10 01 31, D-33501 Bielefeld, Germany.  
Tel: 49 521 1064433. Fax: 49 521 1066422. E-mail: oliver.wolf@uni-bielefeld.de

(Kirschbaum et al. 1999). Dickerson and Kemeny (2004) demonstrated that the efficiency of laboratory stressors depends on the combination of psychological factors such as ego involvement, social evaluative threat and uncontrollability. These factors can also be elements of real life stressors—the second major group of stressors investigated. Often, oral or written examinations presented in school or university settings are studied (Frankenhaeuser et al. 1978; Herbert et al. 1986; Spangler 1997). While real life stressors have a higher external validity they bear the problem of less standardized conditions and the influence of multifaceted variables. These factors could be responsible for the inhomogeneous results (Stowell 2003).

In addition to differences related to the stressor, other variables modulate the neuroendocrine stress response. Laboratory stress studies have reported effects of sex steroid fluctuations over the menstrual cycle and hormonal contraceptive use (Traustadottir et al. 2003; Kudielka and Kirschbaum 2005; Kajantie and Phillips 2006). Results of real life stressors revealed larger urinary and plasma cortisol responses on the examination days in male high school or male medical students (Frankenhaeuser et al. 1978; Khaksari et al. 2005). Also the anticipatory cortisol increase before an examination revealed sex differences, but results have been conflicting (Spangler 1997; Lacey et al. 2000).

Psychological laboratory stressors also stimulate the SNS (Biondi and Picardi 1999; van Stegeren et al. 2006). Here again inconsistent results are reported for stress-induced sex-specific differences in the response of the catecholamines (Davidson et al. 1984; Stoney et al. 1988; Stoney et al. 1990; Litschauer et al. 1998; Ross et al. 2001). The results for SNS activation from studies using real life stressors are heterogeneous as well (Frankenhaeuser et al. 1978; van Doornen and van Blokland 1987; Bosch et al. 1996). Therefore, in the present study we were interested in illustrating the influence of sex or oral contraceptive use on the HPA and SNS stress response.

Personality traits might help to understand the substantial inter-individual differences in the stress response. High self esteem, high extroversion, low trait anxiety, and low neuroticism have been reported to be associated with a reduced neuroendocrine stress response (Pruessner et al. 1997; LeBlanc et al. 2004; Oswald et al. 2006). However, repeated results are not uniform and a substantial number of studies failed to observe associations (Bohnen et al. 1991; van Eck et al. 1996; Schommer et al. 1999). In the current study we, therefore, employed several personality questionnaires.

While the stress response appears to be influenced by trait factors like sex and personality, several state factors are also of relevance. One of them is novelty and the related effect of habituation. Laboratory studies reported strong habituation effects

for stress-induced responses of the HPA axis (Kirschbaum et al. 1995b; Schommer et al. 2003). However, repeated exposure to important real life stressors might not be associated with HPA habituation (Rohleder et al. 2007). Concerning the SNS, Schommer et al. (2003) observed a uniform activation pattern of adrenaline and noradrenaline after repeated exposure to a laboratory stressor and concluded that the HPA axis but not the SNS might habituate to repeated exposure to a similar stressor. It has been suggested that a failure to habituate to repeated stress exposure causes allostatic load and an increased disease risk (McEwen 1998). Therefore, the present study investigated the neuroendocrine stress response of the participants in a second examination with the same examiner.

In sum, the objective of our study was to characterize the response of the SNS and HPA axis to an oral academic examination. Salivary alpha-amylase and salivary cortisol concentrations were assessed before and after the examinations and compared with control days. Special interest was paid to the presence of sex differences and the impact of oral contraceptive use. Moreover, the occurrence of habituations and possible relationships with personality traits were explored.

## Methods

### Subjects

Forty undergraduate psychology students from the University of Duesseldorf (11 males, 29 females; mean age  $\pm$  SEM = 21.50  $\pm$  0.32 years) participated. Two female students were under thyroxine substitution for chronic hypothyroidism. All other participants reported being free from acute or chronic disease. Three subjects were smokers and 18 women took oral contraceptives (OCs). The averaged body-mass-index (BMI) was 21.31  $\pm$  2.75 kg/m<sup>2</sup>.

Subjects had volunteered to take part in the study after the purpose and procedure had been described to them. The study was approved by the national ethical committee of the German Psychology Association (DGPs) and all subjects provided written informed consent.

Twenty students participated in a second examination, which took place in the same examination period between one to four weeks apart from the first examination. In this second examination students were tested by the same examiner but on another topic.

### Examination

All subjects took part in an oral examination (in social psychology or developmental psychology) for their "Vordiplom" (comparable to the bachelor degree) at the end or the beginning of a semester. In total seven



examinations of this kind have to be taken by the students over a period of one and a half to two years. During the examinations subjects sat opposite the professor in his office at a small desk. In addition, a third person, sitting at another table, was taking notes for the protocol.

The examinations commenced at times varying between 9:00 a.m. and 4:20 p.m. (mean time  $\pm$  SEM = 11:54 a.m.  $\pm$  0:22 min) for the first period of examinations and between 9:30 a.m. and 3:20 p.m. (mean time  $\pm$  SEM = 12:23 p.m.  $\pm$  0:27 min) for the second one.

#### *Experimental procedures*

*Cortisol and sAA measurements.* On the examination day students collected saliva samples, immediately before and directly after the oral examination which lasted approximately 30 min. At the time of the second sampling the students were not yet aware of their examination results. In addition, participants had to collect two saliva samples on a control day within 7 days before or after the examination (mean number of days before/after the examination  $\pm$  SEM = 4.58  $\pm$  0.24). One sample had to be taken at the time of the beginning of the oral examination and one 30 min afterwards (comparable to the end of the examination). The students were instructed to keep the samples refrigerated and to bring them on the day of their oral examination or later to the laboratory. Those 20 students who attended the second oral examination had another control day comparable to the first one.

Saliva was collected using Salivette collection devices (Sarstedt, Nuembrecht, Germany). Free cortisol levels were measured using an immunoassay (IBL, Hamburg, Germany). Inter- and intra-assay variations were below 15%. For sAA a quantitative enzyme kinetic method was used as described elsewhere (van Stegeren et al. 2006).

For some samples the amount of saliva collected was insufficient for the analysis of both markers. In such cases the analysis of cortisol was preferred. Therefore, sAA levels were obtained from 37 subjects in the first and from 16 subjects in the second examination.

*Questionnaires.* The students had to fill out demographic and five mood and personality questionnaires. Completion took place either at the university or at the students' homes. Questionnaires were selected based on previous studies (Herbert et al. 1986; Bosch et al. 1996; Pruessner et al. 1997, 2005; Gaab et al. 2006) suggesting that those personality measures might influence the HPA stress response.

*Questionnaire of competence and control (FKK) (Krampen 1991).* The FKK is a 32-item questionnaire and assesses generalized expectancies.

The items belong to four different scales: (1) positive self-concept (2) internality (3) powerful others and (4) chance. Each scale consists of eight items.

*General depression scale (ADS-L; Hautzinger and Bailer 1992).* The ADS-L is a revised German translation of the "Center for Epidemiological Studies Depression Scale" (CES-D) originally developed by Radloff (1977). The ADS-L is designed as a screening instrument to assess the existence, frequency and duration of depressive symptoms. Subjects have to rate 20 statements about their feelings during the previous seven days.

*State-trait-anxiety inventory (STAI; Laux et al. 1981).* A German version of the STAI (Spielberger et al. 1970) was utilized to assess the level of general anxiety (subscale: trait-anxiety). The subjects had to rate 20 items, 13 of these statements included references to anxiety while seven statements were control items.

*Personality questionnaire (Neo-FFI; Costa and McCrae 1992).* The NEO Five Factor Inventory with 60 items was used to assess scores for five domains of adult personality: neuroticism, extroversion, openness, agreeableness and conscientiousness.

*Rosenberg self-esteem scale (Rosenberg 1965).* This scale is a one-dimensional measure of self-esteem. Subjects had to rate 10 items. The items represent a continuum of self-worth statements ranging from statements that are endorsed even by individuals with low self-esteem to statements that are endorsed only by persons with high self-esteem.

#### *Data analysis*

Cortisol and alpha-amylase measurements were analysed with analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements with the two factors examination (examination day vs. control day) and time (pre- vs. post-examination). Possible influences of sex and/or the use of hormonal contraception were analysed by including, in two separate sets of analyses, the factors sex or hormonal status (males, naturally cycling women, hormonal contraception users). Greenhouse-Geisser corrected *p* values were used when appropriate. Bilateral tests were performed for all analyses and *p* was set to 0.05.

Due to the fact that endocrine data often show right-skewed distribution, both cortisol and sAA concentrations were tested for normal distribution. With the exception of the sAA post measurement on the control day all data were normally distributed.

All calculations were also done with log-transformed data. Since the major results were not affected by this procedure, only the results obtained from the analysis of the raw data are presented in the following section.

Relationships between the personality questionnaires and cortisol or sAA levels were examined by Pearson's correlation coefficients. Because sex and circadian rhythm have an influence on cortisol and sAA secretion, partial correlations controlling for sex and time of day were calculated (Dickerson and Kemeny 2004; Rohleder et al. 2004; Kudielka and Kirschbaum 2005). In order to reduce the number of correlations the averaged pre- and post-concentrations of cortisol as well as sAA were used. All statistical analyses were conducted using SPSS 11.0 statistical software.

In addition, effect sizes (*d* Hedges) were calculated for the main significant findings and several power analyses were performed for selected non-significant findings (Dickerson and Kemeny 2004; Het et al. 2005). These procedures are described below.

## Results

### Academic performance

In both oral examinations all subjects passed. The average grade of all subjects in the first examination was  $1.43 \pm 0.083$  (mean  $\pm$  SEM, the German grade "1" is comparable to the North American grade "A", the grade "2" is equivalent to "B" and so on). Male and female students showed no obvious difference in their examination outcome (men:  $1.44 \pm 0.156$ , women:  $1.43 \pm 0.100$ ). For the second examination the grade point average was  $1.52 \pm 0.157$ . A separated analysis for each sex was not performed, because the number of male students was too small (18 women and 2 men).

### Neuroendocrine stress response

**Possible influence of sex.** The oral examination caused significant elevated concentrations of cortisol and sAA. Neither cortisol- nor sAA showed significant sex differences with regard to their concentration on the control and examination days. A repeated measurement ANOVA with the between-subject factor sex and the two within-subject factors examination (examination vs. control) and time (pre vs. post) was performed. The analysis of cortisol responses included 11 male and 29 female subjects, whereas 10 men and 27 were analysed for the sAA concentrations. All ANOVA results are shown in Table I.

ANOVA revealed a significantly greater average cortisol concentration on the examination day compared to the control day (main effect of examination). The averaged cortisol concentration (mean  $\pm$  SEM)

Table I. ANOVA results summary of the influence of sex on salivary cortisol- and alpha-amylase-responses to an oral examination.

Effect	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Cortisol</i>			
Exam $\times$ sex	40	0.546	0.465
Time	40	5.339	0.026
Time $\times$ sex	40	0.018	0.895
Exam $\times$ time	40	6.847	0.013
Exam $\times$ time $\times$ sex	40	0.130	0.909
<i>Alpha-amylase</i>			
Exam	37	22.245	<0.001
Exam $\times$ sex	37	0.433	0.515
Time	37	20.513	<0.001
Time $\times$ sex	37	0.304	0.585
Exam $\times$ time	37	13.657	0.001
Exam $\times$ time $\times$ sex	37	0.151	0.700

The ANOVA model contained the between group factor sex and the within group factors examination (exam vs. control) and time (pre vs. post).

was  $11.11 \pm 1.30$  nmol/l on the control day compared to  $26.57 \pm 1.71$  nmol/l on the examination day. Moreover, a significant examination-by-time interaction was observed. Cortisol concentrations increased during the examination, while decreasing on the control day. No influence of the between-subject factor sex could be found (neither main effect nor interaction). See Figure 1a for means and SEMs of male and female subjects (the group of female subjects is further divided into women taking hormonal contraceptives or not; see second set of analyses below).

Two effect sizes (Hedges unbiased effect sizes) were calculated. The first one was for the anticipatory increase (by comparing the pre-examination cortisol levels with the corresponding levels on the control day). The second one was for the increase during the examination (by comparing the post- with the pre-examination levels). Analysis was performed using G\* power (Erdfelder et al. 1996) and in a similar fashion as reported by Dickerson and Kemeny (2004). The effect size for the anticipatory rise was 1.60 (e.g. the mean for the baseline cortisol levels on the examination day was 1.6 SDs above the mean on the control day). This indicates a very strong effect. According to Cohen (1988) effect sizes of 0.80 or larger can be considered large. The effect size for the increase during the examination was 0.41, which can be considered small to medium.

A similar pattern was observed for sAA (Figure 1b). The analysis of the within subject factors for both examination and time showed significant results. They revealed an increase of the average alpha-amylase concentration between the control and examination day from  $23.75 \pm 4.04$  to  $53.95 \pm 6.79$  U/ml and a significant increase between the pre- and post-measurement. In addition, a significant examination-by-time interaction was observed. The between

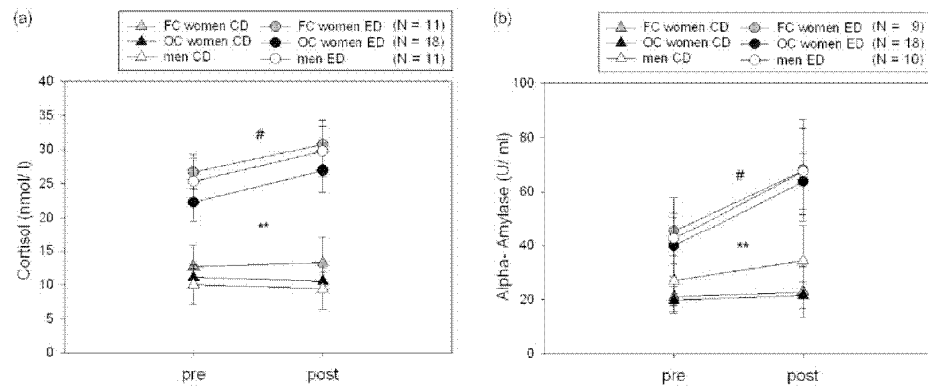


Figure 1. Significant main effect of examination (ED) vs. control (CD;  $**p < 0.001$ ); significant main effect for time (pre vs. post;  $\#p < 0.05$ ); and significant interaction between examination  $\times$  time ( $p < 0.05$ ) for cortisol (Figure 1a) and sAA (Figure 1b). No significant influence of hormonal status (free cycling women (FC); women using oral contraceptives (OC); men) for Cortisol or sAA. Data presented as group mean  $\pm$  SEM.

subject factor sex again did not reach significance. See Table I for all ANOVA results. Effect sizes were calculated in an analogous fashion to those for cortisol. The anticipatory increase again indicated a large effect size ( $d = 0.90$ ). The increase during the examination was again medium ( $d = 0.60$ ).

*Possible influence of hormonal status.* Because women using hormonal contraception show especially blunted free cortisol responses to laboratory stressors (Kudielka and Kirschbaum 2005; Kajantie and Phillips 2006) we computed further ANOVAs with hormonal status as between group factor. A repeated measurement ANOVA with the factor hormonal status (males,  $n = 11$  cortisol/ $n = 10$  sAA; naturally cycling women,  $n = 11$  cortisol/ $n = 9$  sAA; hormonal contraception users,  $n = 18$  cortisol/ $n = 18$  sAA) and the within subject factors examination and time for cortisol, as well as sAA, was performed. Results were similar to the preceding analysis. The between subject factor hormonal status had no statistically significant influence (Table II), whereas the within subject factors examination and time and the interaction examination-by-time showed a significant change of the cortisol- and alpha-amylase-concentration, respectively. See Figure 1a,b for means and SEMs.

A power calculation was performed using G\* power in order to estimate the power to detect an effect of OC use on cortisol reactivity. Based on data presented in the second experiment in Kirschbaum et al. (1995a) we calculated the expected effect size for OC use (in comparison to non OC-using women) on the cortisol stress response. The effect size for OC use reported in the Kirschbaum et al. (1995a) paper was 0.73 indicating a medium to large effect. The present study containing 18 OC users and 11 naturally cycling women had a limited power of 0.60 (1-beta).

*Repeated oral examination.* Those subjects who underwent two oral examinations showed very similar neuroendocrine responses to both examinations. Neither the pre- nor the post-cortisol and sAA concentrations differed between the first and second examination (Figure 2a,b).

A repeated measurement ANOVA was performed for cortisol and alpha- amylase, respectively, with the within-subject factors number of examination (examination 1 vs. examination 2) and time (pre vs. post). The analysis revealed a significant main effect for the factor time ( $F(1,19) = 11.08$ ,  $p < 0.01$ ) which emerged from greater cortisol concentrations at the post-measurement ( $25.89 \pm 2.25$  nmol/l) when compared with the pre-measurement ( $22.71 \pm 1.98$  nmol/l). The main effect of

Table II. ANOVA result summary of the influence of hormonal status on salivary cortisol- and alpha-amylase-responses to an oral examination.

Effect	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Cortisol</i>			
Exam	40	60.475	<0.001
Exam $\times$ hormonal status	40	0.349	0.708
Time	40	6.545	0.015
Time $\times$ hormonal status	40	0.017	0.983
Exam $\times$ time	40	7.284	0.010
Exam $\times$ time $\times$ hormonal status	40	0.100	0.905
<i>Alpha-amylase</i>			
Exam	37	28.173	<0.001
Exam $\times$ hormonal status	37	0.247	0.782
Time	37	20.921	<0.001
Time $\times$ hormonal status	37	0.155	0.857
Exam $\times$ time	37	16.117	<0.001
Exam $\times$ time $\times$ hormonal status	37	0.085	0.918

The ANOVA model contained the between group factor hormonal status (males, naturally cycling women, hormonal contraceptive users) and the within group factors examination (exam vs. control) and time (pre vs. post).

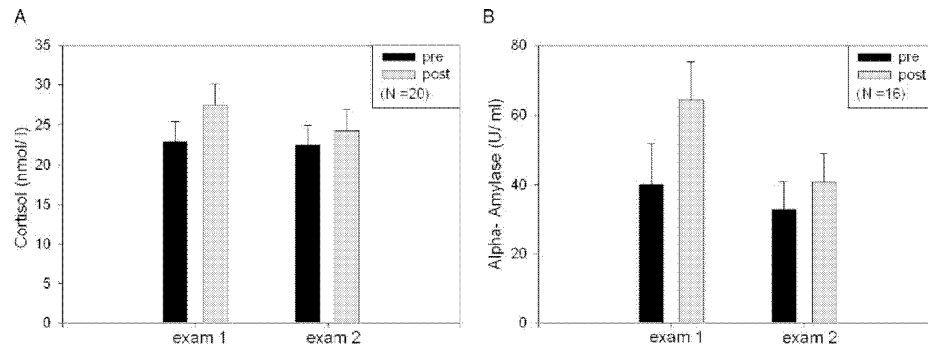


Figure 2. Mean cortisol (A) and sAA (B) concentrations for those participants who also took part in the second oral examination. Results revealed no significant differences between first and second examinations for both measures (main effect as well as interactions). Data presented as group mean  $\pm$  SEM.

number of examination ( $F(1,19) = 0.388$ ,  $p = 0.541$ ) and the examination-by-time interaction ( $F(1,19) = 3.02$ ,  $p = 0.098$ ) were not significant.

We found similar results for the analysis of sAA. The repeated measurement ANOVA showed no significant main effect for number of examination ( $F(1,15) = 2.06$ ,  $p = 0.172$ ) and a significant main effect of time ( $F(1,15) = 10.22$ ,  $p < 0.01$ ), caused by the elevated sAA levels at the post measurement (pre-measurement:  $36.40 \pm 7.32$  U/ml; post-measurement:  $52.50 \pm 7.67$  U/ml). Finally, no significant interaction of examination number and time was observed ( $F(1,15) = 1.30$ ,  $p = 0.273$ ).

*Associations with personality measures.* Relationships between the different personality variables and the averaged values of the pre- and post-cortisol and alpha-amylase concentrations on the first examination day were analysed. Partial correlations controlling for sex and time of day were calculated. All correlations between the averaged cortisol concentrations and the subscales of the six personality questionnaires were not significant (all  $p$ s  $> 0.08$ , data not shown).

For sAA a positive correlation for the subscale neuroticism of the NEO-FFI ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.015$ ) and the subscale trait-anxiety of the STAI ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.029$ ) were observed. Thus higher neuroticism and higher trait anxiety were associated with greater sAA concentrations on the examination day.

*Associations with academic performance.* Partial correlations controlling for sex and time of day were also performed for the associations between the averaged cortisol and sAA levels and the academic performance (received grade). However, neither for cortisol nor for sAA was a significant association with the received grades detected (both  $p > 0.10$ ).

## Discussion

The objective of this study was to characterize the response of the HPA axis and SNS to an oral academic examination. Additionally, the impact of sex and use of OCs were considered as well as the occurrence of habituation and possible relationships with personality traits. In the following our results will be compared to previous findings from real life stress studies and laboratory stress studies.

### *Anticipatory and acute response pattern*

A strong anticipatory rise (with large effect sizes) in cortisol and sAA concentrations was observed on the examination day. During the examination concentrations continued to rise moderately. For the anticipatory increase in sAA our results are in line with other studies using an examination situation. Medical and dental students revealed increased SNS activity before examinations (Herbert et al. 1986; Bosch et al. 1996). The observed additional sAA increase between the pre- and post-examination measure is well in line with different studies using laboratory stressors (e.g. Rohleder et al. 2004; Nater et al. 2006).

For cortisol, the strong anticipatory increase before the examination is also in line with several previous studies on this topic, which found that cortisol concentrations before anticipated examinations were higher than those on days without an examination (Herbert et al. 1986; Lacey et al. 2000; Martinek et al. 2003, but see Spangler 1997; Vedhara et al. 2000 for contrary results). In contrast to real life stressors, anticipatory increases are relatively rarely observed in the laboratory. The TSST, like most laboratory stressors, can be conceptualized as an unfamiliar "surprise stressor" while examinations are announced, anticipated and familiar stressors. This might be able to account for missing anticipatory stress responses in the laboratory. There are of course additional

differences: whereas the achievement in the laboratory is not relevant for one's future career, a negative performance in an examination might have negative consequences.

#### *Influence of sex and OC use*

Cortisol and sAA levels were neither influenced by sex nor by hormonal status (OC use). Former studies, which investigated the SNS stress response via noradrenaline/adrenaline measurements, resulted in no consistent picture regarding the influence of sex and OC use. Dependent on the catecholamine measuring method and the kind of stressor used, studies found either no sex differences (Stoney et al. 1990; Litschauer et al. 1998) or higher catecholamine concentrations in men (Frankenhaeuser et al. 1978; van Doornen and van Blokland 1987; Ross et al. 2001). Several of those studies used urinary catecholamine measures (e.g. Frankenhaeuser et al. 1978; van Doornen and van Blokland 1989), a method which might reflect the tonic response but is less suited to capture the acute SNS response.

A further variable that might add to the variance is the potential influence of sex hormones. Some authors found no changes of SNS stress reactivity over the menstrual cycle (Litschauer et al. 1998; Kirschbaum et al. 1999). Others observed variations of catecholamine responsivity across the menstrual cycle (Collins et al. 1985). The use of OCs seems to diminish the SNS stress response (Luecken et al. 1997), but so far not enough studies have investigated the influence of hormonal contraceptive intake on the catecholamine stress reactivity. In our study we did not find evidence for an impact of OC use on the sAA response to the examination stress.

With respect to cortisol, previous examination studies investigating sex differences revealed mixed results. While some studies observed evidence for a stronger response in male students (Frankenhaeuser et al. 1978; Khaksari et al. 2005; Weekes et al. 2006) others did not find sex differences (Martinek et al. 2003). These inconsistencies could again be caused by multiple variables like differences in the studied population and the investigated examination type. In addition, physiological factors like menstrual cycle phase (Frankenhaeuser et al. 1978; Armario et al. 1996) or the use of hormone-containing contraceptives (Frankenhaeuser et al. 1978) are rarely taken into account in field studies.

A critical factor in examining the acute stress response represents the design of the study (sampling time points). Several previous studies investigated responses to academic stress by using a sampling schedule that was less well suited to detect acute stress responses of the HPA and the SNS system. Assessment during the examination period reflecting the days or weeks of preparation before the examination,

e.g. (Vedhara et al. 2000; Weekes et al. 2006) might lead to findings, which differ from assessments during the examination itself (Stowell 2003).

At first sight, for cortisol the missing influence of sex seems to be in contrast to studies which found that the cortisol response to the TSST is stronger for males (Kudielka and Kirschbaum 2005; Kajantie and Phillips 2006). However, in their large meta-analysis Dickerson and Kemeny (2004) failed to find an influence of sex on the average cortisol response. This suggests that sex differences are not reliably found in laboratory stress studies and might be related to specifics of the stress procedure used.

Changes in HPA axis response over the menstrual cycle have been detected in some studies (Altemus et al. 1997; Kirschbaum et al. 1999; Kajantie and Phillips 2006). More pronounced is the substantially blunted free cortisol response in women using OCs (Kirschbaum et al. 1995a, 1999). Ethinyl estradiol-containing OCs produce an increased production of corticosteroid binding globulin (Wiegatz et al. 1995). This increase is compensated by elevated basal total cortisol levels. The acute stress response in OC users during the TSST is characterized by a comparable ACTH and total cortisol stress response in the face of a blunted free cortisol response (Kirschbaum et al. 1999). Thus, the robust anticipatory cortisol response in OC using women in this examination study was remarkable. It appears that the inability of OC-using women to mount a strong free cortisol response is restricted to moderate and surprising stressful events. In contrast, an examination is a more severe and anticipated stressor so that there is enough time to orchestrate a HPA response which also results in substantially increased free cortisol levels. In addition, the magnitude of the response might also be an explanation; in the current study the cortisol increase was stronger than in most previous TSST studies. The calculated effect size was almost twice as large as that calculated for the most effective laboratory stressors in a recent meta-analysis (Dickerson and Kemeny 2004). Our data suggest that in the case of a strong stressor, and/or for a stressor anticipated well in advance, salivary cortisol concentrations are no longer modified by OC use.

#### *Response to the second examination*

No habituation effects for those students also participating in the second examination, neither for the HPA nor for the SNS response, were detected. Both examinations had to be taken by the same examiner and all students performed well at the first examination. This could have increased their self-confidence and should have reduced the influence of novelty. Even though a somewhat reduced increase in salivary cortisol and sAA levels during the second examination were observed this difference was not

significant with the small sample studied. However, the initial anticipatory increase, reflected in the pre-examination measure, was similar at both examinations for both neuroendocrine markers.

Concerning the SNS response after repeated stress, other studies reported contradicting results with increasing, decreasing and unchanged catecholamine responses (Dobráková et al. 1993; Gerra et al. 2001; Schommer et al. 2003). The absent habituation effect for the HPA axis is contrary to laboratory studies that reported strong habituation effects (Kirschbaum et al. 1995b; Schommer et al. 2003). But not all studies showed habituation of HPA activity and different characteristics of the stressor, e.g. intensity and frequency, appear to play a critical role in development of habituation (Gerra et al. 2001). For example, in competitive ballroom dancers results provided no evidence for habituation of the cortisol stress response (Rohleder et al. 2007). This study together with our current findings indicates that there is no or a slow habituation for real life stressors with high intensity and high self relevance.

#### *Associations with personality traits*

We found no close relationships between personality measures and the cortisol response. Previous studies on this topic have led to inconclusive results (van Eck et al. 1996; Pruessner et al. 1997; Schommer et al. 1999). A lack of statistical power might be responsible for some of the negative findings. In addition, situational factors might mask associations between personality traits and the cortisol stress response (Pruessner et al. 1997). With respect to sAA we found positive correlations that suggested an association between higher scores on the neuroticism and trait anxiety scale with higher sAA concentrations on the examination day. Results should be interpreted with caution since no alpha adjustments for multiple comparisons were performed. For neuroticism, previous studies revealed no correlation with the SNS stress response (Herbert et al. 1986), or even a negative correlation (LeBlanc et al. 2004). For trait anxiety the observations were also inconsistent (Netter 1987; Jezova et al. 2004). The comparability of these previous studies is limited by the use of different types of stressor and different groups of subjects.

#### *Limitations*

In our study several limitations need to be addressed. Firstly, the group of subjects was restricted to psychology students and thus not representative of the entire student community. In addition, the group had a medium size ( $n = 40$ ) and, therefore, non-significant results might in part reflect a lack of power. This is especially the case for the subgroup analysis that was conducted (sex, OC use, habituation). For female

participants the phase of the menstrual cycle could not be controlled for, which might have contributed to the variance in this group. Furthermore, for practical reasons, only two samples for the cortisol and the sAA analysis were collected on the examination day. More samples before the beginning of the examination could be of interest in order to better characterize the start of the anticipatory response (Rohleder et al. 2007).

With our design the question as to whether or not this strong anticipatory HPA response is adaptive or maladaptive remains unanswered. Experimental studies investigating the effects of stress or cortisol treatment on memory retrieval have consistently reported an impairing effect of stress on retrieval (Roozendaal et al. 2006; Wolf 2006). However, in our study we did not find associations between cortisol and sAA levels and the grade received. Reasons for this could be the small variance in the grades (ceiling effect), differences in the individual preparation for the examination or differences in general intelligence. Other recent findings in contrast pinpoint towards a beneficial or stress protective effect of elevated cortisol levels on mood and anxiety during acute stress exposure (Soravia et al. 2006; Het and Wolf 2007). Thus, the anticipatory HPA response could lead to reduced anxiety during the examination. Future studies are needed to assess academic achievements but also the subjective response to the examination in more detail.

#### **Conclusion**

In sum, the neuroendocrine stress response to an oral examination is characterized by a marked anticipatory response of the SNS and the HPA. No effect of sex, OC use or repeated examination was detected. In addition, no strong associations with personality factors occurred. Possible modulatory variables thus appear to differ between such an important real life stressor announced well in advance, and acute laboratory stressors that have an element of surprise. Because of these differences the external validity of laboratory stressors might be restricted to unexpected moderately stressful real life events. For the future the development of a laboratory stressor for the investigation of the anticipatory stress response appears to be desirable.

#### **References**

- Altemus M, Redwine L, Leong YM, et al. 1997. Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology* 17:100–109.
- Armario A, Martí 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.

- Biondi M, Picardi A. 1999. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychother Psychosom* 68:114–150.
- Bohnen N, Nicolson N, Sulon J, Jolles J. 1991. Coping style, trait anxiety and cortisol reactivity during mental stress. *J Psychosom Res* 35:141–147.
- Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJ, Bermond B, Hoogstraten J, Nieuw Amerongen AV. 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.
- Chatterton RT, Jr., Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. 1996. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol* 16:433–448.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Collins A, Eneroth P, Landgren BM. 1985. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom Med* 47:512–527.
- Costa PT, McCrae RR. 1992. Revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) and NEO five-factor inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Davidson L, Vandongen R, Rouse IL, Beilin LJ, Tunney A. 1984. Sex-related differences in resting and stimulated plasma noradrenaline and adrenaline. *Clin Sci (Lond)* 67:347–352.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. 2005. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6:463–475.
- Dickerson SS, Kemeny ME. 2004. Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 130:355–391.
- Dobráková M, Kvetnansky R, Oprsalova Z, Jezova D. 1993. Specificity of the effect of repeated handling on sympathetic-adrenomedullary and pituitary-adrenocortical activity in rats. *Psychoneuroendocrinology* 18:163–174.
- Erdfelder E, Faul F, Buchner A. 1996. Gpower: A general power analysis program. *Behav Res Meth Instr Comp* 28:1–11.
- Frankenhaeuser M, von Wright MR, Collins A, von Wright J, Sedvall G, Swahn CG. 1978. Sex differences in psychoneuroendocrine reactions to examination stress. *Psychosom Med* 40:334–343.
- Gaab J, Sonderegger L, Scherrer S, Ehlert U. 2006. Psychoneuroendocrine effects of cognitive-behavioral stress management in a naturalistic setting—a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 31:428–438.
- Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, et al. 2001. Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology* 26:91–107.
- Hautzinger M, Bailer M. 1992. *Allgemeine depressions skala*. manual. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Herbert J, Moore GF, de la RC, Watts FN. 1986. Endocrine responses and examination anxiety. *Biol Psychol* 22:215–226.
- Het S, Wolf OT. 2007. Mood changes in response to psychosocial stress in healthy young women—effects of pretreatment with cortisol. *Behav Neurosci* 121:11–20.
- Het S, Ramlow G, Wolf OT. 2005. A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology* 30:771–784.
- Jezova D, Makatsori A, Duncko R, Moncek F, Jakubek M. 2004. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1331–1336.
- Kajantie E, Phillips DI. 2006. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 31:151–178.
- Khaksari M, Mahmoodi M, Rezvani ME, Sajjadi MA, Karam GA, Hajizadeh S. 2005. Differences between male and female students in cardiovascular and endocrine responses to examination stress. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 17:15–19.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. 1993. The “Trier Social Stress Test”—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28:76–81.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. 1995a. Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. *Psychoneuroendocrinology* 20:509–514.
- Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, et al. 1995b. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 57:468–474.
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Psychosom Med* 61:154–162.
- Krampen G. 1991. Fragebogen zu kompetenz- und kontrollüberzeugungen (FKK). handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. 2005. Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biol Psychol* 69:113–132.
- Lacey K, Zaharia MD, Griffiths J, Ravindran AV, 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.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. 1981. *Das state-trait-angstinventar*. Theoretische Grundlagen und handanweisung. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- LeBlanc J, Ducharme MB, Thompson M. 2004. Study on the correlation of the autonomic nervous system responses to a stressor of high discomfort with personality traits. *Physiol Behav* 82:647–652.
- Litschauer B, Zauchner S, Huemer KH, Kafka-Lutzow A. 1998. Cardiovascular, endocrine, and receptor measures as related to sex and menstrual cycle phase. *Psychosom Med* 60:219–226.
- Luecken LJ, Suarez EC, Kuhn CM, et al. 1997. Stress in employed women: Impact of marital status and children at home on neurohormone output and home strain. *Psychosom Med* 59:352–359.
- Martinek L, Oberascher-Holzinger K, Weishuhn S, Klimesch W, Kerschbaum HH. 2003. Anticipated academic examinations induce distinct cortisol responses in adolescent pupils. *Neuro Endocrinol Lett* 24:449–453.
- McEwen BS. 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338:171–179.
- Nater UM, La Marca R, Florin L, et al. 2006. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity—associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* 31:49–58.
- Netter P. 1987. Psychological aspects of catecholamine response patterns to pain and mental stress in essential hypertensive patients and controls. *J Clin Hypertens* 3:727–742.
- Oswald LM, Zandi P, Nestadt G, Potash JB, Kalaydjian AE, Wand GS. 2006. Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology* 31:1583–1591.
- Pruessner JC, Gaab J, Hellhammer DH, 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 JC, Baldwin MW, Dedovic K, et al. 2005. Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage* 28:815–826.
- Radloff LS. 1977. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Meas* 1:385–401.
- Robleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U, Kirschbaum C. 2004. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: An indicator of sympathetic activity? *Ann NY Acad Sci* 1032:258–263.

- Rohleder N, Beulen SE, Chen E, Wolf JM, Kirschbaum C. 2007. Stress on the dance floor: The cortisol stress response to social-evaluative threat in competitive ballroom dancers, p 1–16.
- Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. 2006. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 138:901–910.
- Rosenberg M. 1965. *Society and adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Ross AE, Flaa A, Hoieggen A, Reims H, Eide IK, Kjeldsen SE. 2001. Gender specific sympathetic and hemorrheological responses to mental stress in healthy young subjects. *Scand Cardiovasc J* 35:307–312.
- Schommer NC, Kudielka BM, Hellhammer DH, Kirschbaum C. 1999. No evidence for a close relationship between personality traits and circadian cortisol rhythm or a single cortisol stress response. *Psychol Rep* 84:840–842.
- Schommer NC, Hellhammer DH, 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.
- Sita A, Miller SB. 1996. Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress. *Psychoneuroendocrinology* 21:339–346.
- Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, et al. 2006. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5585–5590.
- Spangler G. 1997. Psychological and physiological responses during an exam and their relation to personality characteristics. *Psychoneuroendocrinology* 22:423–441.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970. *Test manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Stoney CM, Matthews KA, McDonald RH, Johnson CA. 1988. Sex differences in lipid, lipoprotein, cardiovascular, and neuroendocrine responses to acute stress. *Psychophysiology* 25:645–656.
- Stoney CM, Owens JF, Matthews KA, Davis MC, Caggiula A. 1990. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioral stress. *Psychophysiology* 27:125–135.
- Stowell JR. 2003. Use and abuse of academic examinations in stress research. *Psychosom Med* 65:1055–1057.
- Traustadottir T, Bosch PR, Matt KS. 2003. Gender differences in cardiovascular and hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses to psychological stress in healthy older adult men and women. *Stress* 6:133–140.
- van Doornen LJ, van Blokland R. 1987. Serum-cholesterol: Sex specific psychological correlates during rest and stress. *J Psychosom Res* 31:239–249.
- van Doornen LJ, van Blokland RW. 1989. The relation of type A behavior and vital exhaustion with physiological reactions to real life stress. *J Psychosom Res* 33:715–725.
- van Eck MM, Nicolson NA, Berkhof H, Sulon J. 1996. Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biol Psychol* 43:69–84.
- van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. 2006. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 31:137–141.
- Vedhara K, Hyde J, Gilchrist ID, Tytherleigh M, Plummer S. 2000. Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 25:535–549.
- Weekes N, Lewis R, Patel F, Garrison-Jakel J, Berger DE, Lupien SJ. 2006. Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. *Stress* 9:199–206.
- Wiegatz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. 1995. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 51:341–346.
- Wolf OT. 2006. Effects of stress hormones on the structure and function of the human brain. *Expet Rev Endocrinol Metabol* 1:623–632.



**4. EMPIRISCHE STUDIE 2**

**“The stressed student: Influence of written exams and  
oral presentations on salivary cortisol levels  
in university students”**

Diana Preuß, Daniela Schoofs, Oliver T. Wolf

Department of Cognitive Psychology, Ruhr-University Bochum, Germany

Running title: Cortisol response to university stressors

***Status: Eingereicht bei “Stress”***

**Abstract**

Laboratory research has demonstrated that social-evaluative threat has an influence on the hypothalamus pituitary adrenal axis (HPA). In two studies we evaluated the anticipatory cortisol response to a written university examination (n = 35) and to an oral presentation (n = 34). Saliva samples were collected before and after the examinations and on a control day. Additionally saliva samples were collected on the day before the written examination and a control day. Results of an ANOVA for the circadian profiles revealed a main effect of day reflecting elevated cortisol levels on the day prior to the exam. An ANOVA for the written exam day showed a trend for an interaction between day and time reflecting higher cortisol levels before the examination. For the oral presentation an ANOVA revealed a significant main effect of day and a significant interaction between time and day. Cortisol levels were elevated before and after the oral presentation. Results suggest that written exams cause a mild anticipatory HPA response while oral presentations induce a stronger HPA response. These findings fit to the idea that social-evaluative threat is an important factor determining the size of the HPA response to laboratory stressors as well as to real-life stressors.

**Keywords:**

Cortisol, salivary samples, socio-evaluative threat, stress, university students

## Introduction

In the case of threat or challenge the body answers with an adaptive reaction to cope with the situation. This stress response includes an enhanced activity of the sympathetic nervous system (SNS) and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Activation of the HPA axis leads to an increased secretion of glucocorticoids (GCs; particularly cortisol in humans) from the adrenal cortex (de Kloet et al., 2005). This hormone can be measured in saliva (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). It has been repeatedly shown that the two stress systems influence cognitive and affective processes (de Kloet et al., 2005; Lupien et al., 2007; Wolf, 2008). In addition multiple target systems in the periphery (cardiovascular system, immune system, gluoregulatory system) are influenced by these stress mediators (McEwen, 1998).

It long has been conceptualised that in humans the situational factors novelty and uncontrollability in combination with ego involvement lead to psychological stress (Mason, 1968). More recently it has been hypothesized that a threat to the social self (e.g. status, reputation) is especially stressful (Dickerson et al., 2004) for humans as social individuals. Indeed by analysing over 100 laboratory studies Dickerson and Kemeny (2004) were able to show that social evaluative threat was a potent predictor for the stress response of the HPA axis (Dickerson et al., 2004). Thus social-evaluative threat seems to be an important prerequisite to cause an HPA response in the laboratory.

However, it remains controversial whether the findings from studies with controlled experimental stressors can be predictive of cortisol reactions to real life stressors (Cohen & Hamrick, 2003; Kamarck & Lovallo, 2003; van Eck et al., 1996). To heighten ecological validity the physiological response to naturalistic stressors can be assessed. Examinations or oral presentations during educational life are examples of such real-life stressors (Stowell, 2003). There are different forms of examinations such as oral examinations (Schoofs et al., 2008) or written examinations in university (Gaab et al., 2006; Ng et al., 2003). Oral examinations were found to be associated with increases in cortisol (Herbert et al., 1986; Lacey et al., 2000; Schoofs et al., 2008). For example we recently observed that cortisol levels of university students were increased by more than 100% (effect size  $d$  of 1.6) immediately before undergoing an oral exam (Schoofs et al., 2008). In written examinations results are less consistent. While some studies report stress effect (Loft et al., 2007; Lovallo et al., 1986), other studies failed to find effects on cortisol (Spangler, 1997). A reason for these inhomogeneous results might be the heterogeneity in the used examinations (Stowell, 2003). While some authors investigated a single examination (Frankenhaeuser et al., 1978), other authors assessed the hormonal stress response

during a whole examination period (Loft et al., 2007). During a period of examinations anticipatory effects might exert additional influences on the stress response.

Additionally there is also an aspect which differentiates oral examinations from written examinations and might count for the stronger effects in oral examinations. While oral examinations always contain a social-evaluative threat because of the listening and judging audience, written examinations lack this component. This lack of social-evaluative threat, which is an important factor in laboratory research (Dickerson & Kemeny, 2004), might also influence the magnitude of the stress response in real-life stress.

Different kind of stressful situations in university context are oral presentations in university courses. These situations contain performance pressure and social-evaluative threat induced by the listening audience and therefore can be compared with oral examinations. However, the impact on the students' overall grade level is typically smaller for oral presentations. Moreover the factor "uncontrollability" (Dickerson & Kemeny, 2004; Mason, 1968) appears to be less present during oral presentations, since the students can determine most of the action, in contrast to exams, where the students have to respond to the raised questions. However, the impact of social-evaluative threat in university situations with mild performance pressure, low uncontrollability but high social-evaluative threat has not been investigated yet. Thus the characterisation of the HPA response to oral presentations appears to be of interest.

In light of the heterogeneity of previous findings it becomes clear that the influence of university stress on the HPA axis needs further investigation. The aim of the present study therefore was to evaluate the impact of stress on the cortisol response in university students. Therefore two studies were conducted. In a first study we assessed the influence of a single written examination on the cortisol stress response. Additionally circadian cortisol day profiles were assessed on the day before the examination and the day before the control day. A second study was conducted to evaluate the influence of an oral presentation on the cortisol stress response. Effect sizes were conducted for both studies in order to allow a descriptive comparison of the effects between the two studies as well as with our previous study on oral examinations (Schoofs et al., 2008).

## WRITTEN EXAMINATION STUDY

### Materials and methods

Thirty five undergraduate psychology students (4 males: mean age =  $25.0 \pm 1.12$ ; 31 females: mean age =  $23.42 \pm 1.11$  (SEM)) participated in this study. The averaged BMI was  $20.97 \pm 0.39$  kg/m<sup>2</sup> for the females and  $21.59 \pm 1.92$  kg/m<sup>2</sup> for the males. Twenty three female participants used oral contraceptives. No information about the stage of the menstrual cycle was collected. Four participants suffered from hypothyroidism but were under stable medicament substitution. Eight participants were smokers. Subjects gave written informed consent and were paid for participating. The study was approved by the national ethic committee of the German Psychological Association (DGPs).

#### *Examination and control day*

All subjects took part in written exams at the end of the winter or the following summer semester. All exams started in the morning at 9am or 10am and lasted about two and a half hours. Participants took part in a control day taking place between 4-8 days after or before the exam. Nine participants took part in the control session before the examination and the remaining 26 after the examination. This session started at the same time as the exams did (9am or 10am respectively) and participants solved some filler tasks in a seminar room of the university. Time of awakening was recorded on both days.

### Experimental procedure

#### *Saliva samples*

In total participants collected ten saliva samples. One sample was collected before the students entered the exam room and another one immediately after finishing the exam. Students wrote down the time, when they collected the second saliva sample. On the control day the saliva samples were collected at the same times as on the exam day. Students who took part in the control day before the examination were asked to collect the second saliva sample on the control day at the time when the exam would probably end. Saliva samples were kept refrigerated and brought to the exam or control day respectively. Additionally to the saliva samples on the control and examination day, participants were asked to collect three saliva samples on the day before examination and control day at 10am, 4pm and 9pm respectively. This was done to evaluate the day profiles of cortisol on the day before a written examination. Saliva samples were kept refrigerated and brought to the exam or control day.

Saliva was collected using salivette collection devices (Sarstedt, Nuembrecht, Germany). Cortisol was measured using a commercially available immunoassay (IBL, Hamburg, Germany). Inter- and intra-assay variations were below 10%. Analyses were carried out at Professor Kirschbaums laboratory at the Technical University of Dresden, Germany.

#### *Statistical analysis*

Data were analyzed with ANOVAs and t-Tests. In addition Pearson correlations were conducted. Cortisol data were normal distributed. Statistical analysis therefore was conducted with the raw data.

### **Results**

#### *Time of awakening*

Participants reported to wake up at approx. 6:52am ( $\pm 0:07$ ) on the examination day and at approx. 7:10am ( $\pm 0:06$ ) on the control day. This difference (also relatively small) revealed to be statistically significant ( $t(33) = 2.075$ ,  $p < 0.05$ ). To assess possible influences of the time of awakening, bivariate correlations were conducted between time of awakening and the cortisol level before the examination and the control day respectively. No significant correlation was observed (both  $p > 0.30$ ). Therefore time of awakening was not added as a covariate in the ANOVAs analyzing cortisol levels during the exam.

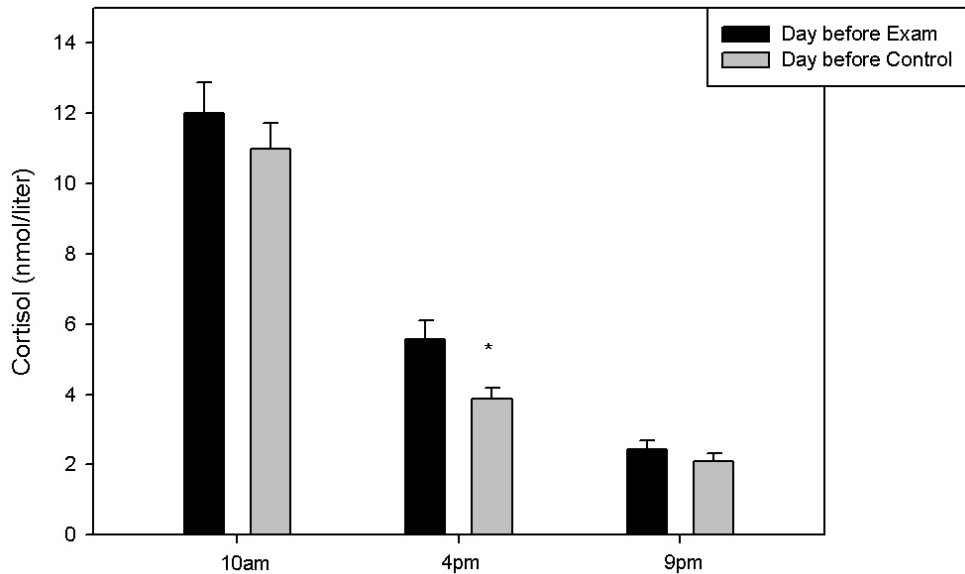
#### *Cortisol levels on the day prior to the written exam*

To evaluate the day profiles of cortisol an ANOVA with the factors day (day before examination day vs. day before control day) and time (10am vs. 4pm vs. 9 pm) was conducted. Significant main effects of time ( $F_{(2,68)} = 138.895$ ,  $p < 0.001$ ) and day ( $F_{(1,34)} = 6.538$ ,  $p < 0.05$ ) occurred. The interaction effect between time and day did not reach significance ( $F_{(2,68)} = 1.426$ ,  $p = 0.247$ ). Follow up t-tests revealed that cortisol levels at 4pm were significant higher at the day before examination than on the day before control day ( $t(34) = 3.442$ ,  $p < 0.01$ ). No significant difference occurred at 10am ( $t(34) = 1.121$ ,  $p = 0.270$ ), and at 9pm ( $t(34) = 1.357$ ,  $p = 0.184$ ). Results are presented in figure 1.

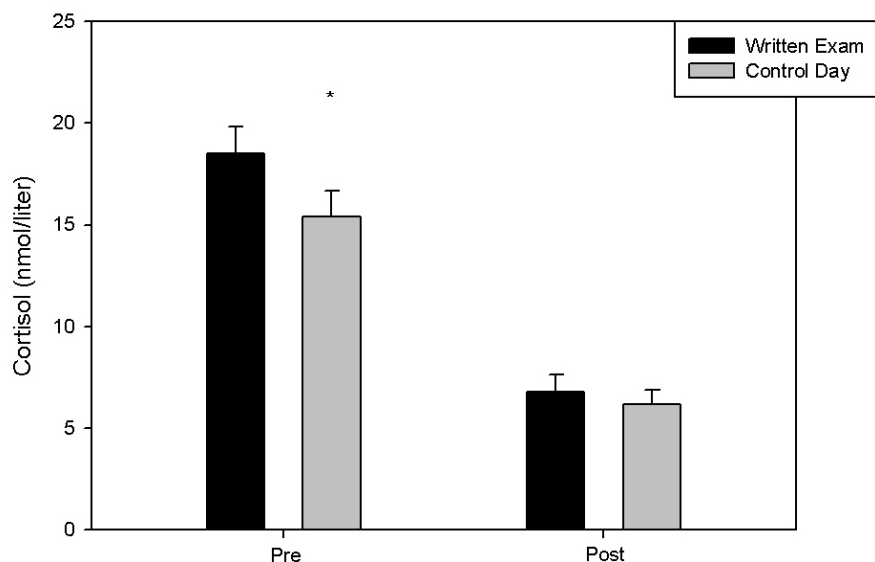
#### *Cortisol levels on the exam day*

An ANOVA with the factors day (examination day vs. control day) and time (pre vs. post) was conducted to evaluate the acute stress response. A significant main effect of time occurred ( $F_{(1,34)} = 91.692$ ,  $p < 0.001$ ). The main effect of day revealed a trend ( $F_{(1,34)} = 3.450$ ,  $p = 0.072$ ). The interaction effect between time and day revealed a trend ( $F_{(1,34)} = 3.820$ ,  $p = 0.059$ ), too. Exploratory t-tests revealed a significant difference between cortisol

levels before the beginning of the examination and beginning of the control day ( $t(34) = 2.221, p < 0.05$ ). For the post exam saliva sample no difference was observed ( $t(34) = 0.654, p = 0.518$ ). Results are presented in Figure 2.



**Fig. 1:** Salivary cortisol levels on the day before the written examination and the day before the control day, measured at 10am, 4pm and 9pm. ANOVA revealed a significant main effect of day. Follow up t-Tests revealed a significant difference for the measurement at 4pm (\*  $p < 0.01$ ) but not for the measurements at 10am and 9pm ( $p > 0.10$ ).



**Fig. 2:** Salivary cortisol levels before and after a written exam and a control day. The exams lasted on average about 2 ½ hours and started in the morning between 9 and 10 a.m. An ANOVA indicated a trend ( $p < .10$ ) towards a time by day interaction. T-Tests revealed significant higher cortisol levels before the written exam compared to the control day (\*  $p < .05$ ).

To evaluate possible differences between participants who took part in the control day before the examination and participants who took part in the control day after the examination an ANOVA with the additional between subject factor control day order (before vs. after the examination) and the within subject factors exam (examination day vs. control day) and time (pre vs. post) was conducted. However, for this factor neither the main effect nor any of the possible interactions became significant (all  $p > .10$ ).

Because oral contraceptives have been shown to influence the free cortisol response to laboratory stressors (Kirschbaum et al., 1995; Kirschbaum et al., 1999), an ANOVA with the between subject factor OC use and the within subject factors exam (examination day vs. control day) and time (pre vs. post) was conducted for the females. The between subject factor OC use did not show a significant main effect ( $F_{(1, 29)} = 0.302$ ;  $p = 0.587$ ) and no interaction effect with time ( $F_{(1, 29)} = 0.988$ ;  $p = 0.328$ ), day ( $F_{(1, 29)} = 1.668$ ;  $p = 0.207$ ) or day and time ( $F_{(1, 29)} = 1.768$ ;  $p = 0.194$ ).

#### *Effect sizes*

In order to compare the results of the present study with a recent study of ours investigating the effects of oral examinations (Schoofs et al., 2008) we computed an effect size (Cohen's  $d$ s) by using the meta-analytic software program META (Schwarzer, 1989). The effect size was calculated to evaluate the magnitude of the difference between cortisol levels before the written examination and the cortisol concentration at the first measurement of the control day. It was calculated using the formula provided by Hedges and Olkin (1985). The effect size  $d$  is defined as the difference between the mean of the experimental condition and the mean of the control condition standardized by the pooled standard deviation. For further description see Het, Ramlow & Wolf (2005). According to Cohen effect sizes of 0.50 or larger can be regarded as moderate, while effect sizes of 0.80 or larger can be classified as large. The effect size for the comparison of the cortisol concentrations before the examination and the control day was 0.20, which can be considered as small.



## ORAL PRESENTATION STUDY

### Materials and methods

37 students (28 females, 9 males) participated in the study. Three participants showed cortisol levels above 100nmol/liter (indicative of sample contamination and/or acute disease) and therefore were excluded from the analyses. Data of 34 students (7 males, 27 females) were analysed. The mean age of males was  $25.28 \pm 1.79$  years. Mean age of females was  $24.96 \pm 1.25$  years. One female participant suffered from hypothyroidism but was under stable medicament substitution. Sixteen of the 28 female participants used oral contraceptives. The averaged body-mass-index for males was  $24.67 \pm 2.02$  and for the females  $22.06 \pm 0.68$ .

### Experimental procedure

All participants gave an oral presentation in a university course. Saliva was collected before the beginning of the presentation and immediately after finishing it. Additionally participants collected data after their presentation at the identical times during listening to a different presentation in the same university course. Saliva was collected and cortisol was analysed identical to the previous study. Mean duration of the oral presentation was 43:58 ( $\pm 2:54$ ) minutes. The oral presentations started between 10 a.m. and 4 p.m. (mean 11:54 a.m.  $\pm 0:20$ )

### *Statistical analysis*

Data were analyzed with ANOVAs and t-Tests. Additionally again effect sizes were calculated.

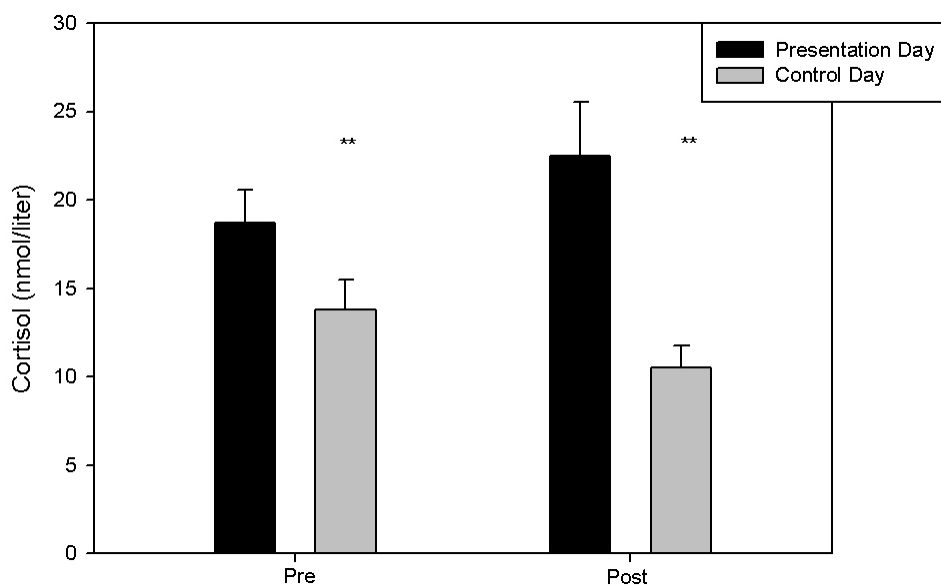
## Results

### *Neuroendocrine stress response*

To analyze the neuroendocrine stress response an ANOVA with the factors day (presentation day vs. control day) and time (pre vs. post measurement) was conducted. Results revealed a significant main effect of day ( $F_{(1,33)} = 19.515$ ,  $p < 0.001$ ) and a significant interaction effect between time and day ( $F_{(1,33)} = 7.306$ ,  $p < 0.05$ ). No main effect of time was observed ( $F_{(1,33)} = 0.060$ ,  $p = 0.807$ ). Post-hoc t-Tests showed higher cortisol levels before ( $t(33) = 3.626$ ,  $p < 0.01$ ) and after ( $t(33) = 4.019$ ,  $p < 0.001$ ) the oral

presentation compared to the control day. Cortisol levels tended to further increase during the oral presentation ( $t(33) = -1.874$ ,  $p = 0.074$ ). On the control day cortisol levels decreased significantly ( $t(33) = 2.823$ ,  $p < 0.05$ ). Results are shown in figure 3.

To evaluate the influence of OC use an ANOVA was conducted for the female sample with the additional between subject factor OC use. OC use did not show a significant main effect as a between subject factor ( $F_{(1,25)} = 0.300$ ,  $p = 0.589$ ) and no significant interaction effects (all  $p > 0.10$ ).



**Fig. 3:** Salivary cortisol levels before and after an oral presentation and a control day. An ANOVA showed a significant main effect of day ( $p < 0.001$ ) and a significant interaction effect between day and time ( $p < 0.05$ ). T-Tests revealed significant higher cortisol levels before and after the oral presentation compared to the control day (\*\*  $p < 0.01$ ).

#### Effect sizes

Again the effect size for the anticipatory cortisol response was calculated comparing the cortisol levels before the oral presentation with the levels on the control day (for a description of the procedure see above). The effect size for the anticipatory effect was 0.47, which can be considered medium.

#### Discussion

The aim of the present study was to characterize the cortisol stress response to different forms of university stress. Therefore two studies were conducted and the cortisol stress response to a written examination and an oral presentation in undergraduate students was

assessed. Additionally we assessed the cortisol levels on the day before the written examination and the day before the control day to evaluate possible anticipatory stress effects to the written examination. For the written examination results revealed a trend for a main effect of day and a trend for an interaction between time and day on the examination day. Participants showed higher cortisol levels before but not after the examination compared to the control day. Additionally an ANOVA showed a significant main effect of day for the circadian profiles. Cortisol levels on the afternoon before the examination were higher than on the day before the control day. For the oral presentation results revealed a main effect of day and an interaction between time and day. Cortisol levels before and after the oral presentation were evaluated compared to the control day.

The finding of a hormonal stress response to academic stressors is in line with findings of several studies investigating the influence of examinations on cortisol release (Al Ayadhi, 2005; Frankenhaeuser et al., 1978; Lindahl et al., 2005; Lovallo et al., 1986; Schoofs et al., 2008) However there are some studies reporting no significant influence of examinations on cortisol release (Frankenhaeuser et al., 1978; Malarkey et al., 1995; Spangler, 1997) or even a decrease (Loft et al., 2007). These inhomogenous effects might be in part due to the differences in the experimental designs. As Stowell (2003) pointed out are there some problems in comparing different studies in the field of examination stress. Studies reporting significant elevated cortisol responses to examination stress use different designs. While some studies assess the hormonal response to one discrete examination (Spangler, 1997; Schoofs et al., 2008) other studies evaluate the cortisol levels during longer periods of examinations (Loft et al., 2007; Weekes et al., 2006). Comparability of the studies is furthermore limited because of the fact that some studies do not report if the examinations were oral or written examinations (Al Ayadhi, 2005; Lovallo et al., 1986; Malarkey et al., 1995). While results for written examinations are inhomogeneous oral examinations have been repeatedly found to produce a strong stress response (Herbert et al., 1986; Schoofs et al., 2008). For example a recent study of ours evaluated the impact of an oral examination on the acute cortisol release and found substantially elevated ( $d = 1.6$ ) cortisol levels before and after an oral exam (Schoofs et al., 2008). A characteristic of oral examinations is the experience of social threat. Social threat in laboratory is known to be a strong factor to induce a hormonal stress response (Dickerson & Kemeny, 2004) but its impact on naturalistic stressors has not been evaluated yet. In our oral examination study grade pressure was combined with social-evaluative threat triggered by the presence of an auditor (the professor as the main examiner present at the oral exam) and a co-auditor (a co-worker taking notes; Schoofs et al., 2008). Written examinations on the other hand also induce grade pressure, but the

experience of social threat is much weaker. Students in written examinations have to show their knowledge about a special topic but the written examination is graded afterwards without the students being present. Therefore the experience of social threat is weaker compared to an oral examination where the performance is graded and assessed directly when the students are present. In line with that the present written examination revealed a much weaker cortisol stress response ( $d = 0.20$ ) and effects were not significant. From this perspective written examinations seem to be less powerful in eliciting a cortisol stress response.

An interesting finding was observed by evaluating cortisol levels one day before the written examination. Cortisol levels of the students were already elevated on the day prior to the exam, indicative of an anticipatory HPA response. A recent study in ballroom dancers (Rohleder et al., 2007) observed anticipatory HPA responses several hours before the start of the tournament. Our findings replicate and extend these observations by demonstrating elevated cortisol levels on the day preceding the exam.

However, we did not control for additional examinations around the time of the assessed written examination or the control day. An exam period could be associated with chronic stress leading to altered HPA activity which might influence the stress response to an acute stressor (Loft et al., 2007). Additionally chronic examination stress might influence cortisol levels on the control day as well (Weekes et al., 2006), which in our study was about one week apart from the exam itself. Thus in future studies an additional assessment of baseline cortisol levels several weeks before the exam period would be desirable. Having said this it has to be mentioned that in our recent oral examination study (Schoofs et al., 2008) we observed strong differences in cortisol levels between the exam day and the control day despite using a similar interval of about one week between the exam and the control day.

In order to evaluate another form of university stress in students, the second study was conducted. Students had to perform oral presentations in university courses in front of the course. Results of the oral presentation study show that the oral presentations elicited a cortisol stress response which resulted in elevated cortisol levels before and after the oral presentation. Additionally the effect size for the cortisol response can be regarded as small to medium ( $d = 0.47$ ). Compared to the written examination ( $d = 0.20$ ) the oral presentation seemed to be the stronger stressor in students life. However, compared to our previous oral examination study (Schoofs et al., 2008);  $d=1.2$ ) the effects were smaller. While we are aware that a comparison of effect sizes from different studies can be problematic, the three studies discussed were highly similar with respect to sample size, gender distribution, and OC use.

It seems that the social-evaluative threat in oral presentations makes these situations more stressful (with respect to an HPA activation) than written examinations. Oral presentations on the other hand seem to be less stressful than oral examinations, maybe because students experience an oral presentation as less uncontrollable as an oral exam.

The present results reveal no influence of oral contraceptives in the written examination study and the oral presentation study. In laboratory stress studies the use of oral contraceptives is known to alter the cortisol stress response in women, which might be in part mediated by an increased production of the cortisol binding globulin CBG. Women using oral contraceptives show a blunted free salivary stress response to psychosocial laboratory stressors like the Trier Social Stress Test (Kirschbaum et al., 1999). Our recent oral exam study found no influence of oral contraceptives on the cortisol stress response (Schoofs et al., 2008). Similarly in the present studies no impact of OC use was detected. It appears that the inability of OC using women to mount a free cortisol response is restricted to moderate and surprising stressful events induced in the laboratory, which most likely reflect a single brief HPA activation. In contrast the anticipatory HPA response to social evaluative threat appears to start ours ahead of the event (Rohleder et al., 2007) and might thus allow the organism to assure a robust free cortisol increase via a feedback based repeated activation of the axis.

There are several additional limitations of our two studies which need to be acknowledged. The sample size was medium (n=35 for the written examination study and n = 34 for the oral presentation study) and was restricted to psychology students. Although we conducted analysis for the influence of oral contraceptives it was not possible to control for the phase of menstrual cycle. Additionally only four males participated in the written examination study and seven males in the oral presentation study but this mirrors the fact that much more females study psychology in Germany and male students are thus harder to find. Furthermore only two saliva samples were taken on the control and examination day respectively. It would be interesting to take more saliva samples to investigate the start of the anticipatory response (Rohleder et al., 2007) and also the course of the response during the exam and the oral presentation itself. It would have been interesting to evaluate the cortisol stress response to a written examination and an oral presentation in one sample, but due to pragmatic reasons this was not possible.

In sum the present studies report an anticipatory stress response to a written examination. Cortisol levels on the day before the examination were elevated indicative of an anticipatory HPA response. Similarly cortisol levels were slightly elevated immediately

prior to the exam. Additionally a cortisol stress response was observed to an oral presentation. Cortisol levels were elevated before and after the presentation and the effects were larger than those observed in response to the written exam. When compared to our previous findings (Schoofs et al., 2008) the current data appear to suggest that written examinations are weaker stressors than oral examinations at least for their impact on the HPA axis. Oral presentations on the other hand seem have less impact on the HPA axis than oral examinations but more impact than written examinations. A reason for that might be the assumption that oral examinations and oral presentations contain social-evaluative threat but that written examinations lack this important factor. However, this hypothesis needs to be substantiated with additional studies investigating the HPA responses to different real life stressors, ideally within the same subjects.

## Reference List

- Al Ayadhi, L. Y. (2005). Neurohormonal changes in medical students during academic stress. *Ann.Saudi.Med.*, 25, 36-40.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (Second Edition ed.) Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, S. & Hamrick, N. (2003). Stable individual differences in physiological response to stressors: implications for stress-elicited changes in immune related health. *Brain Behav.Immun.*, 17, 407-414.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat.Rev.Neurosci.*, 6, 463-475.
- Dickerson, S. S., Gruenewald, T. L., & Kemeny, M. E. (2004). When the social self is threatened: shame, physiology, and health. *J.Pers.*, 72, 1191-1216.
- 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.
- 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., Sonderegger, L., Scherrer, S., & Ehlert, U. (2006). Psychoneuroendocrine effects of cognitive-behavioral stress management in a naturalistic setting--a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 428-438.
- Hedges, L.V. & Olkin, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press.
- Herbert, J., Moore, G. F., de la Riva, C., & Watts, F. N. (1986). Endocrine responses and examination anxiety. *Biol.Psychol.*, 22, 215-226.
- 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.
- Kamarck, T. W. & Lovallo, W. R. (2003). Cardiovascular reactivity to psychological challenge: conceptual and measurement considerations. *Psychosom.Med.*, 65, 9-21.

- Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-169.
- 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. (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. *Psychosom.Med.*, 54, 648-657.
- 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.
- Lindahl, M., Theorell, T., & Lindblad, F. (2005). Test performance and self-esteem in relation to experienced stress in Swedish sixth and ninth graders--saliva cortisol levels and psychological reactions to demands. *Acta Paediatr.*, 94, 489-495.
- 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, 367-375.
- Lovallo, W. R., Pincomb, G. A., Edwards, G. L., Brackett, D. J., & Wilson, M. F. (1986). Work pressure and the type A behavior pattern exam stress in male medical students. *Psychosom.Med.*, 48, 125-133.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.*, 65, 209-237.
- Malarkey, W. B., Pearl, D. K., Demers, L. M., Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1995). Influence of academic stress and season on 24-hour mean concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 499-508.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom.Med.*, 30, Suppl-607.

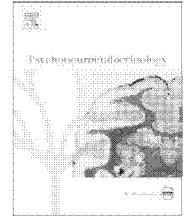


- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 840, 33-44.
- Ng, V., Koh, D., Mok, B. Y., Chia, S. E., & Lim, L. P. (2003). Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *J.Dent.Educ.*, 67, 1091-1094.
- 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. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 33, 69-84.
- Schoofs, D., Hartmann, R., & Wolf, O. T. (2008). Neuroendocrine stress responses to an oral academic examination: no strong influence of sex, repeated participation and personality traits. *Stress.*, 11, 52-61.
- Schwarzer, R. (1989). Meta-analysis Programs (Version 5) [Computer software]. Berlin, Germany: Freie Universität Berlin.
- Spangler, G. (1997). Psychological and physiological responses during an exam and their relation to personality characteristics. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 423-441.
- Stowell, J. R. (2003). Use and abuse of academic examinations in stress research. *Psychosom.Med.*, 65, 1055-1057.
- van Eck, M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H., & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biol.Psychol.*, 43, 69-84.
- Weekes, N., Lewis, R., Patel, F., Garrison-Jakel, J., Berger, D. E., & Lupien, S. J. (2006). Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. *Stress*, 9, 199-206.
- Wolf, O. T. (2008). The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. *Acta Psychol.(Amst)*, 127, 513-531.

**5. EMPIRISCHE STUDIE 3**

**“Psychosocial stress induces working memory impairments  
in an n-back paradigm.”**

Daniela Schoofs & Oliver T. Wolf

Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psyneuen](http://www.elsevier.com/locate/psyneuen)

# Psychosocial stress induces working memory impairments in an *n*-back paradigm

Daniela Schoofs, Diana Preuß, Oliver T. Wolf\*

Department of Cognitive Psychology, Ruhr-University Bochum, Universitätsstr. 150, D-44780 Bochum, Germany

Received 24 October 2007; received in revised form 11 February 2008; accepted 12 February 2008

## KEYWORDS

Working memory;  
*n*-Back paradigm;  
 Psychosocial stress;  
 HPA;  
 SNS;  
 Prefrontal cortex

## Summary

In contrast to the substantial number of studies investigating the effects of stress on declarative memory, effects of stress on working memory have received less attention. We compared working memory (numerical *n*-back task with single digits) in 40 men exposed either to psychosocial stress (Trier Social Stress Test (TSST)) or a control condition. Task difficulty was varied using two conditions (2-back vs. 3-back). Salivary cortisol (as a marker of hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) activity) and salivary alpha-amylase (sAA as a marker of sympathetic nervous system (SNS) activity) were assessed immediately before and three times after the stress or control condition. As expected stress resulted in an increase in cortisol, sAA, and negative affect. Subjects exposed to stress showed significant working memory impairments in both workload conditions. The analysis of variance indicated a main effect of stress for reaction time as well as accuracy. In addition, for reaction time a stress  $\times$  block interaction occurred. Follow up tests revealed that only during the first block at each level of difficulty performance was significantly impaired by stress. Thus, the effects of stress became smaller the longer the task was performed. Results provide further evidence for impaired working memory after acute stress and illustrate the time course of this phenomenon.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

## 1. Introduction

Stress leads to activation of the sympathetic nervous system (SNS) and an increased activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPAA; de Kloet et al., 2005). The first rapid response of the SNS is mediated via the catecholamines adrenaline and noradrenaline. The second somewhat

slower stress response consists of activation of the HPAA and leads to the release of glucocorticoids from the adrenal cortex (GCs; cortisol in humans; corticosterone in rodents).

Numerous studies have demonstrated that acute stress or elevated SNS and/or GC concentrations affect learning and memory in animals and humans (LaBar and Cabeza, 2006; Wolf, 2006; Roozendaal et al., 2006). Stress can result in enhancing as well as impairing effects on declarative long-term memory (Wolf, 2006; Roozendaal et al., 2006; Joels et al., 2006; Lupien et al., 2007). The direction of the effect appears to depend primarily on the phase of

\*Corresponding author. Tel.: +49 234 32 22670;  
 fax: +49 234 32 14308.

E-mail address: [oliver.t.wolf@rub.de](mailto:oliver.t.wolf@rub.de) (O.T. Wolf).

declarative memory affected. While the consolidation of emotional material is enhanced by stress, delayed retrieval of previously learned material is impaired (Wolf, 2006, 2008; Roozendaal et al., 2006; Lupien et al., 2007). Those effects appear to be caused by the action of glucocorticoids on GC sensitive receptors in the amygdala and hippocampus (Roozendaal, 2002; Joels et al., 2006; Diamond et al., 2007). However, findings suggested that the modulation of memory functions through GCs require concurrent SNS activity. Animal and human studies observed a dependence of the level of arousal and/or adrenergic activity during testing on the GC effects on declarative memory (Abercrombie et al., 2006; Kuhlmann and Wolf, 2006a, b; de Quervain et al., 2007).

While the effects of stress on declarative memory have received considerable attention fewer studies tested its influence on working memory (WM). The concept of WM refers to the structures and processes used for temporarily maintaining, updating, and manipulating information (Baddeley, 2003). Multiple studies indicate that these processes mainly rely on the integrity of the prefrontal cortex (PFC) (Fuster, 2000; Petrides, 2000; Muller and Knight, 2006) and parietal structures (Baldo and Dronkers, 2006), although this view is not without controversy (Andres, 2003).

Evidences from histopathological studies in rodents, monkeys, and humans indicate a large number of glucocorticoid receptors within the PFC and thus suggest that the PFC might be a target for GCs in the brain (Meaney and Aitken, 1985; Patel et al., 2000; Webster et al., 2002; Perlman et al., 2007). Moreover, the PFC is influenced by stress-sensitive noradrenergic projections from the locus coeruleus. Animal studies observed an enhancing effect of moderate noradrenaline concentrations on WM and an impairment under high concentrations (Arnsten, 1997, 2000; Arnsten and Li, 2005). It is suggested that within a normal range noradrenaline increases the prefrontal control of behaviour, whereas high levels induced a decreased behavioural PFC control (Chamberlain et al., 2006). For WM, comparable to declarative memory processes, human and animal studies revealed a tight interaction between the HPA and the SNS. GCs did not unfold their modulating influence on WM in the absence of concurrent (nor)adrenergic activity (Arnsten, 2000; Elzinga and Roelofs, 2005; Roozendaal et al., 2006).

Even though a few previous studies in humans observed negative effects of cortisol- or stress-treatment on WM (Lupien et al., 1999; Wolf et al., 2001a; Elzinga and Roelofs, 2005; Oei et al., 2006) the empirical situation is rather heterogeneous. Several previous studies have used the digit span task to assess WM. Here participants are asked to repeat a series of digits either in the same order (forward condition) or in the reversed order (backwards condition). The length of the digit series typically increases up to a maximum of nine digits (eight for backwards). There are most often two trials for each series length and the task is stopped if a subject fails to correctly repeat both digit series of a particular length (Wechsler, 1987).

While some studies using the digit span test observed an impairing effect of cortisol administration (Wolf et al., 2001a) or psychosocial stress exposure (Elzinga and Roelofs, 2005) other studies failed to find effects using the same

task (Hoffman and al'Absi, 2004; Kuhlmann and Wolf, 2005; Kuhlmann et al., 2005; Smeets et al., 2006). However, it is questionable whether the digit span task is a sensitive measure for small changes induced by experimental manipulations in young, healthy subjects (Reynolds, 1997; D'Esposito and Postle, 1999; Unsworth and Engle, 2007).

Besides the digit span task some previous studies used the immediate recall of wordlists to test the effects of stress on memory. These tasks rely at least in part on WM functions but also reflect declarative memory processes (Tops et al., 2004; Lezak et al., 2004). Again inconsistent results are reported. Some studies found an impaired immediate recall for neutral (Jelici et al., 2004) and pleasant words (Tops et al., 2004) after acute cortisol administration or psychosocial stress. Other studies in contrast only observed effects for the delayed, but not the immediate recall (de Quervain et al., 2000; Wolf et al., 2001a; Smeets et al., 2006). One contributing factor for the heterogeneous results might be related to the higher susceptibility of simple WM tasks for influencing experimental variables (e.g. phonological similarity or word length) compared to more complex tasks (Unsworth and Engle, 2007). In addition, immediate recall not only depends on WM but also on declarative memory processes and therefore a theoretical interpretation of the findings mentioned above remains difficult (but see Tops et al., 2004).

For more complex WM tasks results seem to be more consistent and impairments were repeatedly found after stress or GC administration (Lupien et al., 1999; Young et al., 1999; Oei et al., 2006). Two well-employed paradigms in WM research are the Sternberg- and the *n*-back-paradigm (Sternberg, 1966; Owen et al., 2005). In the Sternberg paradigm (Sternberg, 1966) a memory set containing one to four digits or letters is presented. Subsequently, a series of recognition sets are displayed and subjects have to decide as quickly and as accurately as possible whether or not one of the target stimuli is present. Target as well as recognition set size can vary in the number of letters/digits they contain (see Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). The WM load is manipulated by the number of required comparisons. This task thus focuses especially on the processes of maintenance and controlled search (Unsworth and Engle, 2007).

Using the Sternberg paradigm studies showed that both, the acute administration of high doses of hydrocortisone (Lupien et al., 1999) and the induction of psychosocial stress (Oei et al., 2006) impaired WM. These effects were in both studies restricted to trials with high task difficulty (a high comparison load; Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006).

Another WM task is the *n*-back paradigm. Here subjects are asked to monitor series of briefly presented stimuli and have to decide in each trial if the currently presented stimuli is the same as the one presented two or three trials before (a more detailed description can be found in the method section). The main emphasis of this task is thus on monitoring and constant updating in WM (see Unsworth and Engle, 2007). Imaging studies demonstrated that frontal and parietal regions are continuously involved when subjects attend to various forms of the *n*-back paradigm (Fletcher and Henson, 2001). For the *n*-back task only the effect of pharmacological GC manipulation on WM was tested in healthy subjects or patients (Monk and Nelson, 2002;

Brunner et al., 2005). In addition, the influence of self-reported daily stress or cognitive interference was investigated using this task (Sliwinski et al., 2006; Stawski et al., 2006). To our knowledge, no study examined the *n*-back WM performance after acute experimentally induced psychosocial stress. However, this is of interest, because this task assesses specific WM processes which differ from those assessed with the Sternberg paradigm (see above Sternberg, 1966; Fletcher and Henson, 2001; Owen et al., 2005).

The objective of this study thus was to examine the influence of acute psychosocial stress and associated endocrine responses of the SNS and HPA axis on WM of male participants. Salivary alpha-amylase (sAA; as a marker of SNS activity; Rohleder et al., 2004; van Stegeren et al., 2006; Ehler et al., 2006) and salivary cortisol (as a marker of HPA activity; Dickerson and Kemeny, 2004; Kudielka and Kirschbaum, 2005) were assessed before and several times after a stressful or a non-stressful situation. After the treatment WM was assessed in two conditions varying in their demand. In addition, a series of several blocks of both conditions was presented thus allowing a characterization of the temporal course of the stress effects.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

Forty young, healthy male university students were recruited and randomly assigned to a stress ( $n = 20$ ) or a control ( $n = 20$ ) condition. Four of these 40 subjects (one of the stress and three of the control group) were excluded from data analysis because in at least one block in the WM task they solely pressed one button (only "no" or "yes" answers), probably due to a lack of motivation. All 36 subjects (mean age  $\pm$  S.D.:  $24.53 \pm 3.48$ ) were normally weighted (BMI  $23.52 \pm 2.19$ ) and none of them suffered from acute or chronic diseases or were taking medications. The study was approved by the national ethic committee of the German Psychological Association (DGPs) and all subjects provided written informed consent before their participation.

### 2.2. Procedure and tests

#### 2.2.1. Stress induction

The stress induction or the control situation was administered 30 min after the arriving of the subjects at the laboratory. Psychosocial stress was induced with the Trier Social Stress Test; TSST (Kirschbaum et al., 1993), a laboratory paradigm that reliably elicits an increase in HPA and SNS activity (Dickerson and Kemeny, 2004; Kuhlmann et al., 2005). It consists of a video-taped free speech and a subsequent mental arithmetic task in front of a committee acting with a reserved attitude (duration in total 15 min). The non-stressful control condition was relatively similar in physical and mental demand (speech and math task, but alone in a room) but lacked the stress-inducing components of the TSST (socio evaluative threat (Dickerson and Kemeny, 2004; Kuhlmann et al., 2005).

#### 2.2.2. Endocrine and autonomic measures

All testing sessions were conducted in the late morning between 10:00 and 12:30h, similar to our previous study, which observed impairing effects of stress on declarative memory retrieval (Kuhlmann et al., 2005). Participants were requested to abstain from eating, drinking, or smoking during the hour preceding the beginning of the testing session. Saliva samples for the analysis of the HPA and SNS stress response were taken immediately before (baseline), 1 min (sample +01), 10 min (sample +10), and 25 min (sample +25) after the cessation of the treatment (stress induction vs. control situation). Salivary alpha-amylase served as an indirect measure of SNS activation (Rohleder et al., 2004; van Stegeren et al., 2006; Ehler et al., 2006). Saliva was collected using Salivette collection devices (Sarstedt, Nuembrecht, Germany). Free cortisol levels were measured using an immunoassay (IBL, Hamburg, Germany). For sAA a quantitative enzyme kinetic method was used as described elsewhere (van Stegeren et al., 2006). Inter- and intra-assay variations were below 15%.

#### 2.2.3. Mood measurement

In order to assess the effects of the stressor on affect participants filled out the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson et al., 1988) at baseline and immediately after cessation of the stressor. The PANAS consists of 10 items for positive affects (e.g. interested, enthusiastic) and 10 items for negative affects (e.g. upset, ashamed). Participants have to rate the items on a five-point scale ranging from 1 = "very slightly or not at all," to 5 = "extremely". The ratings were averaged to create a score for positive affect and a score for negative affect.

#### 2.2.4. Working memory testing

Ten minutes after cessation of the treatment (stress induction vs. control situation), at the time of peak cortisol levels WM performance of the participants was tested with an *n*-back task. This particular point for testing WM was chosen because previous studies using the TSST have repeatedly observed that 10 min after cessation of the stressor (25 min after the beginning of the stress exposure) salivary cortisol levels reach their peak (e.g. Kirschbaum et al., 1993; Kuhlmann et al., 2005). This response pattern was also reported in the Meta Analysis of Dickerson and Kemeny (2004).

Subjects were asked to monitor the identity of a series of one-digit numbers from "0" to "9", presented in a random sequence. They had to push one of two possible buttons ("yes" or "no") with the index and middle finger of their dominant hand to indicate whether the currently presented stimulus was the same as the one presented *n*-trials previously. Subjects received in total 10 stimulus blocks (2 practice blocks with feedback and 8 experimental blocks without feedback) in which the WM load varied by alternately using a 2-back and a 3-back condition (task difficulty). Each block consisted of 24 stimulus trials. The stimuli were displayed for 500 ms with an interstimulus interval of 2750 ms. In each block the first three digits were not analysed and within the remaining trials target stimuli (same stimulus as *n*-trials before) were presented randomly with a probability of 33%.

### 2.3. Statistical analysis

The influence of stress on the dependent variables (salivary stress markers, WM, and affect) was evaluated with a mixed model analysis of variances (ANOVA) with the repeated measurement factor time (two levels (mood ratings) or four levels (cortisol and sAA)) or the repeated measurement factor block (blocks 1–4) for the analysis of WM performance, respectively. The between subject factor was group (stress group vs. control group). Additional factors included in some of the ANOVA models are specified below. Greenhouse–Geisser corrected  $p$ -values were used when appropriate. Two-tailed tests were performed for all analyses and  $p$  was set to 0.05. Unless indicated, all results shown in the text are means  $\pm$  standard deviation (S.D.). For purposes of clarity, data in the figures are illustrated using standard error of the mean (S.E.M.).

Due to the fact that cortisol- and sAA-concentrations are often distributed in a skewed fashion the data were tested for normal distribution. Whereas cortisol showed normal distribution the sAA data were positively skewed distributed. Therefore, the sAA measures were log-transformed and all further analyses were performed with the transformed data.

## 3. Results

### 3.1. Cortisol and autonomic responses to stress

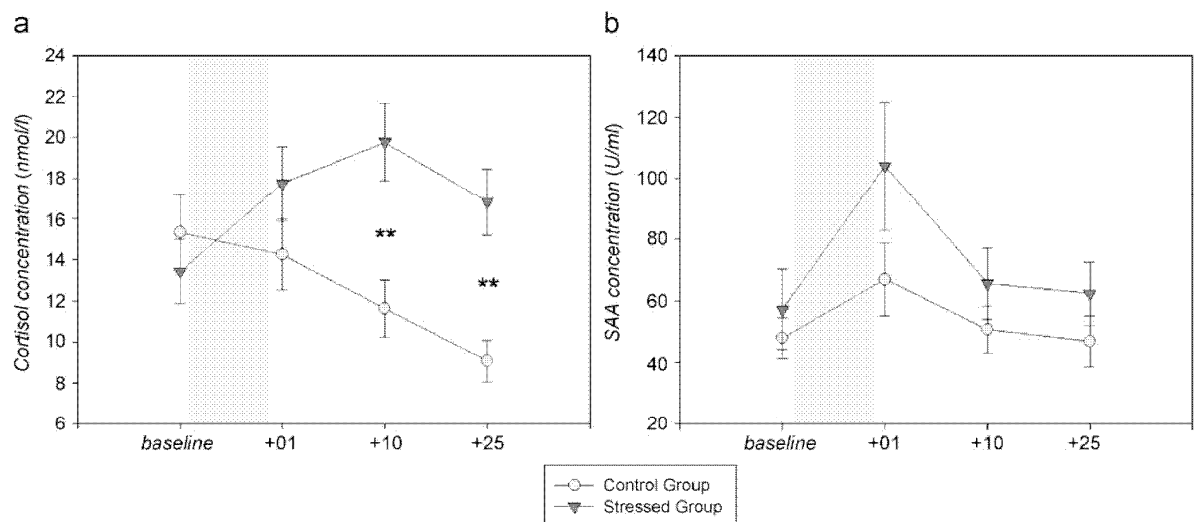
A 2 (group)  $\times$  4 (time) repeated measurement ANOVA was performed for cortisol and alpha-amylase, respectively. The analyses of the endocrine responses revealed higher cortisol

concentration in the stressed group compared to the control group (see Figure 1a). The ANOVA indicated a significant time  $\times$  group interaction ( $F(3,102) = 15.51$ ;  $p < 0.01$ ). Follow up analysis with Bonferroni–Holm corrected independent  $t$ -tests revealed significant differences between the stressed and non-stressed group on the +10 and the +25 sampling point ( $p$ 's  $< 0.01$ ).

For sAA the analysis showed a significant main effect for time ( $F(3,102) = 9.61$ ;  $p < 0.001$ ) and a time  $\times$  group interaction ( $p = 0.013$ ; see Figure 1b), but no main effect of group ( $p > 0.05$ ). While sAA levels rose significantly in the stress group ( $p < 0.001$ ) between the baseline and the +01 measurement it did not so in the control group ( $p > 0.10$ ). However, further analysis yielded no significant differences between the stressed and the control group for the +01 sampling point ( $p = 0.10$ , uncorrected) or any of the other three sampling points (all  $p > 0.10$ ).

### 3.2. Affect

A repeated measurement ANOVA with the within subject factor time (pre- vs. post-measurement) and the between subject factor group (stress group vs. control group) was computed separately for negative and positive affect. For negative affect, a significant time  $\times$  group interaction was found ( $F(1,34) = 16.27$ ;  $p < 0.001$ ). While both groups did not differ in negative affect before treatment (stress group:  $1.43 \pm 0.46$  vs. control group:  $1.46 \pm 0.38$ ) they did differ significantly after treatment, with stressed subjects reporting more negative affect (stress group:  $1.67 \pm 0.59$  vs. control group:  $1.16 \pm 0.16$ ). For positive affect, no significant effect was found (all  $p > 0.10$ ).



**Figure 1** Effects of stress on salivary cortisol and sAA levels. Stressed subjects revealed significant higher cortisol concentrations compared to the control group (a). Corrected independent  $t$ -tests revealed significant differences on the +10 and the +25 sampling point (\*\* $p < 0.001$ ). For sAA (b) the ANOVA revealed a significant group by sampling-point interaction, but no significant between group differences in the post hoc  $t$ -tests were detected. Log-transformed data were used for the statistical analysis, but the raw sAA data are used for the display in the graph. Data are presented as group mean  $\pm$  S.E.M.

### 3.3. Working memory performance

For the analysis of WM performance, a 2 (group)  $\times$  2 (task difficulty)  $\times$  4 (blocks) repeated measurement ANOVA was calculated for reaction time and percentage of correct responses, respectively. The analyses of the reaction times

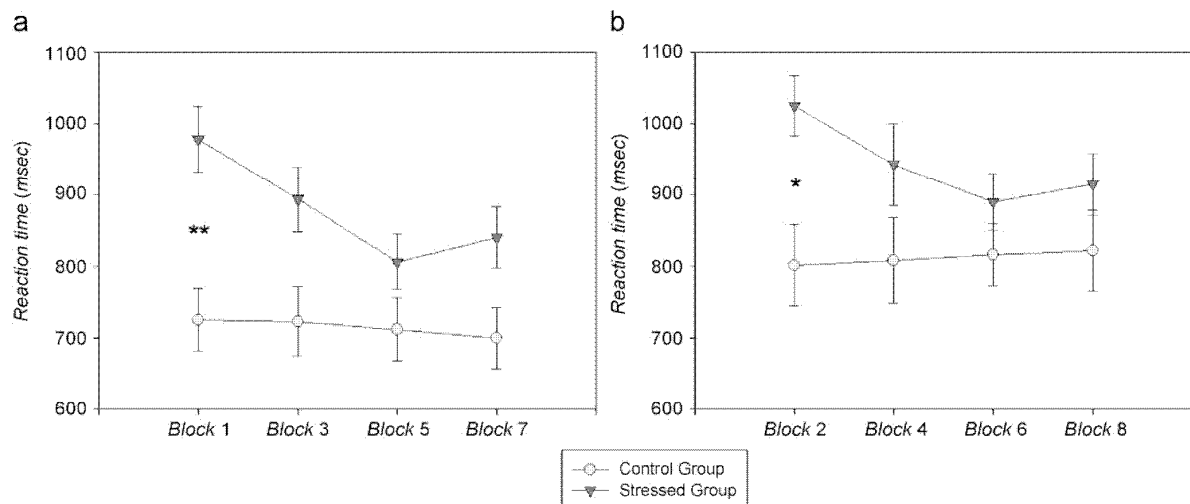
**Table 1** ANOVA result summary of the influence of group (stress or control group) on working memory.

Effect	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Reaction time of correct responses			
Group	36	6.781	0.014
Task difficulty	36	29.502	<0.001
Task difficulty $\times$ group	36	1.258	0.270
Block	36	4.573	0.009
Block $\times$ group	36	4.500	0.010
Task difficulty $\times$ block	36	0.908	0.435
Task difficulty $\times$ block $\times$ group	36	0.084	0.963
Percentage of correct responses			
Group	36	8.171	0.007
Task difficulty	36	108.472	<0.001
Task difficulty $\times$ group	36	0.522	0.475
Block	36	4.136	0.008
Block $\times$ group	36	2.193	0.093
Task difficulty $\times$ block	36	1.342	0.265
Task difficulty $\times$ block $\times$ group	36	0.578	0.631

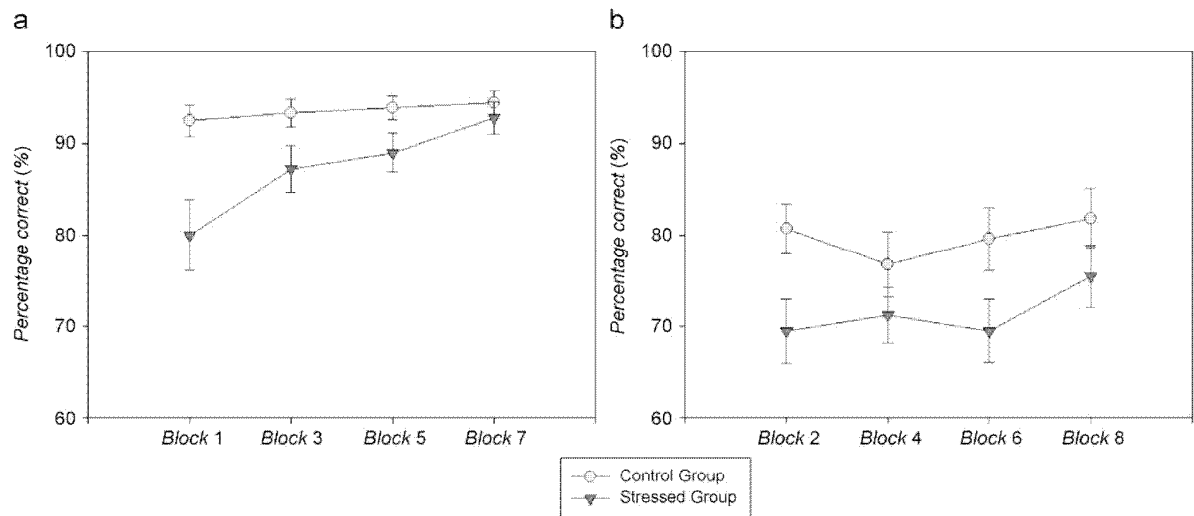
The ANOVA model contained the between group factor *group* (stress vs. control) and the within group factors *task difficulty* (2-back vs. 3-back) and *block* (four blocks for each condition).

of the correct responses revealed a significant main effect for task difficulty (2-back vs. 3-back) and for block (blocks 1–4; see Table 1 for all ANOVA results for the WM task). Most importantly a significant main effect of group occurred. Stressed subjects showed significantly slower mean reaction times in both task difficulties (mean reaction time 2-back: stress group:  $879.69 \pm 169.21$  vs. control group:  $715.32 \pm 158.38$ ; mean reaction time 3-back: stress group:  $943.26 \pm 181.76$  vs. control group:  $811.97 \pm 191.64$ ). In addition, a significant block  $\times$  group interaction occurred (see Figure 2). For further exploration of the interaction Bonferroni–Holm corrected independent *t*-tests were calculated for each block in the respective level of difficulty. The results revealed significant differences between the stressed and the control group for the first block in both the 2-back and 3-back conditions ( $t(34) = -3.07$ ;  $p < 0.001$ ;  $t(34) = -3.18$ ;  $p = 0.003$ ). In the following blocks stressed subjects still exhibited slower reaction times, but those were no longer significantly different from controls. An additional ANOVA was conducted with the overall reaction time (e.g. correct and incorrect responses, instead of the reaction time for the correct responses only). This analysis leads to almost identical results namely a main effect of group and a group  $\times$  block interaction (data not shown).

Analysis of the percentage of correct responses (Figure 3) revealed as expected a significant main effect for the within subject factors task difficulty (2-back vs. 3-back) and for block (significant post hoc difference between blocks 1 and 4). Additionally, a significant main effect for the between subject factor group was observed (see Figure 3; Table 1). Participants of the stressed group made fewer correct responses (stress group:  $79.29 \pm 8.78\%$  vs. control group:  $86.59 \pm 6.13\%$ ). No significant interactions for the between subject factor group (stress group vs. control group) and the



**Figure 2** Effects of stress on the *n*-back performance (reaction time). The 2- and 3-back conditions were alternately presented with the 2-back condition starting with block 1 and the 3-back condition with block 2, respectively. Stressed subjects showed significant slower reaction times of correct responses in the 2-back (a) and 3-back working memory condition (b). Corrected independent *t*-tests showed that this effect first was particularly pronounced in the first block in both the 2- and 3-back conditions ( $*p < 0.01$ ;  $**p < 0.001$ ). Data are presented as group mean  $\pm$  S.E.M.



**Figure 3** Effects of stress on the *n*-back performance (percentage of correct responses). A main effect for group was observed as well as a higher percentage of correct responses in the 2-back (a) compared to the 3-back task (b; main effect of task difficulty). Data are presented as group mean  $\pm$  S.E.M.

repeated measurement factors block or task difficulty were found (see Table 1).

### 3.4. Associations between working memory, neuroendocrine stress markers, and affect

In order to test whether changes in cortisol, sAA, or affect were associated with the averaged reaction time for the correct responses across both back-conditions or the averaged percentage of correct responses in the WM task Pearson correlations were calculated using delta measures for the neuroendocrine and subjective stress measures (post treatment minus baseline). For the cortisol- and sAA-level delta increases were defined as the concentration on the +10 measurement (immediately before the beginning of the WM task) minus baseline. All correlations are presented in Table 2. Results showed a marginally significant correlation between the cortisol and sAA increase. Further on, a larger cortisol increase was correlated with longer response times and tended to be correlated with a lower percentage of correct responses. No associations were found between WM performance and either the sAA increase or changes in affect.

In order to test if the cortisol response would continue to predict WM performance after controlling for group differences a stepwise regression analysis was conducted. For the prediction of WM performance group was entered as the first step and cortisol increase as the second step. This analysis indicated that the cortisol response did not significantly add to the amount of variance already explained by the grouping variable. Thus, the cortisol increase does not qualify as a significant mediator (MacKinnon et al., 2007).

## 4. Discussion

The main objective of this study was to investigate the effect of acute psychosocial stress and the associated

endocrine responses of the HPA and SNS on WM performance in two levels of task difficulty of a numerical *n*-back task. We observed that stress led to impaired WM. The effects were not modulated by difficulty (2- or 3-back), but vanished over time. Changes in the reaction time of the WM performance were moderately but significantly correlated with the cortisol response, but were not associated with changes in sAA, or changes in affect. Those main findings will be discussed below.

In order to characterize the acute stress response salivary cortisol, sAA as well as mood ratings were assessed. The results revealed significantly increased activity of the SNS and HPA in subjects of the TSST-group as well as enhanced negative affect. These findings are well in line with previous studies (Rohleder et al., 2004; Dickerson and Kemeny, 2004; Kudielka et al., 2004; Nater et al., 2006; Het and Wolf, 2007) and indicate the successful induction of moderate stress.

Subjects of the stress group showed decreased WM performance for the 2-back as well as for the 3-back condition of the *n*-back task. This impairment was reflected in significant slower reaction times and fewer correct responses. Follow up tests indicated that the effects of stress on WM performance were only significant within the first blocks of the 2- and 3-back conditions. The results are in line with studies observing WM impairments after psychosocial stress (Elzinga and Roelofs, 2005; Oei et al., 2006), GC administration (Lupien et al., 1999; Wolf et al., 2001a), or noradrenaline manipulation (Chamberlain et al., 2006). However, they are in contrast to several studies failing to reveal an influence of GCs or psychosocial stress on WM (Monk and Nelson, 2002; Hoffman and al'Absi, 2004; Kuhlmann et al., 2005; Brunner et al., 2005; Smeets et al., 2006).

One explanation for the contradicting results obtained in some of the previous studies might be the employment of different WM paradigms varying in the sensitivity, the involvement of distinguishable WM processes (namely



**Table 2** Correlations between neuroendocrine stress indices, working memory performance, and changes in affect.

	Cortisol delta increases	sAA delta increases	WM reaction time	WM % correct	PANAS positive mood	PANAS negative mood
Cortisol delta increases						
<i>R</i>	1	–	–	–	–	–
<i>p</i>						
sAA delta increases						
<i>R</i>	0.333*	1	–	–	–	–
<i>p</i>	0.047					
WM reaction time for correct responses						
<i>R</i>	0.378*	0.208	1	–	–	–
<i>p</i>	0.023	0.223				
WM percentage correct						
<i>R</i>	–0.319	–0.158	–0.525**	1	–	–
<i>p</i>	0.058	0.357	0.001			
PANAS delta increases positive mood						
<i>R</i>	0.193	0.248	–0.035	–0.118	1	–
<i>p</i>	0.260	0.144	0.839	0.493		
PANAS delta increases negative mood						
<i>R</i>	0.318	0.108	0.111	–0.020	–0.109	1
<i>p</i>	0.059	0.530	0.518	0.909	0.529	

The correlation results contained the increase of the cortisol- and sAA response (+10 minus baseline), the working memory performance (reaction time for correct responses and percentage of correct responses), and the changes of positive and negative affects (post-treatment minus baseline) for all 36 subjects.

maintenance, controlled search, and updating) as well as in the demand they place on WM (Sliwinski et al., 2006; Unsworth and Engle, 2007). Regarding the sensitivity the digit span task is considerably shorter as both the Sternberg and the *n*-back task. Additionally, the task difficulty is continuously increased in the course of testing but only two trials with each level of difficulty are to be performed. Another aspect to keep in mind is the type of performance measurement. The number of correct repetitions is the only performance measure. Our study using the *n*-back task as well as studies employing the Sternberg paradigm (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006) suggested that reaction time measures are particularly sensitive for the detection of stress induced WM deficits. In sum, the shorter task duration, the absence of more than one performance criterion as well as the lower demand placed on WM by simple digit tasks (Unsworth and Engle, 2007) might lead to a lack of sensitivity of the digit span task for the detection of acute stress effects.

Two of the previous mentioned studies not reporting WM impairments also employed an *n*-back paradigm (Monk and Nelson, 2002; Brunner et al., 2005). While one of those studies also used an *n*-back task with digits (Brunner et al., 2005), the second study employed more complex stimuli consisting of faces and objects (Monk and Nelson, 2002). Both of those studies used GC administration instead of stress exposure. Furthermore, Brunner et al. (2005) tested

prolonged GC effects in a population repeatedly exposed to GCs (neurological patients). In the second study (Monk and Nelson, 2002), healthy subjects received a single administration of 30 mg of hydrocortisone. The 2-back task used in this latter study differed substantially from our task in that different (faces and objects) and fewer stimuli were employed. The differences in the experimental designs and/or in the specifics of the used *n*-back paradigm might be able to explain the discrepancies between those two studies and our current findings.

Moreover, studies showed that the time of day might be critical for testing because of the pronounced circadian pattern of cortisol (Maheu et al., 2005a,b). GC or stress treatment has been reported to impair memory performance in the morning, a time when endogenous GC levels are high. In contrast, some studies suggest that in the afternoon (a time when Monk and Nelson had tested their subjects), a period with lower endogenous levels of cortisol exogenous cortisol application (Lupien et al., 2002) or stress (Maheu et al., 2005a,b) might have enhancing rather than impairing effects on WM.

Finally, the absence of noradrenergic activation might contribute to the divergent results observed in some of the GC treatment studies. Animal and human studies repeatedly demonstrated (Roosendaal et al., 1999, 2004; Elzinga and Roelofs, 2005) that modulation of memory functions involve GC as well as noradrenergic activation. In contrast to the

employment of psychosocial stress induction pharmacological GC administration does not lead to an enhanced release of noradrenaline and thus might only be effective if a certain amount of testing induced arousal is present (Okuda et al., 2004; Kuhlmann and Wolf, 2006a, b).

Another result of our study revealed that both task conditions (2- vs. 3-back) were impaired by psychosocial stress. To our knowledge, there is no other laboratory study comparing the influence of acute psychosocial stress induction on different levels of difficulty on an *n*-back task. Even though a field study observed a relationship between perceived daily stress and the performance in a 2-back task condition but not in a less demanding 1-back version (Sliwinski et al., 2006). Regarding the Sternberg paradigm an impact of task difficulty was observed (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). These two studies found an impairing effect of GC administration or stress induction only in trials with a high WM load. However, it should be considered that the Sternberg paradigm makes demands on the maintenance and search component of WM while in the *n*-back task the subjects additionally have to continuously manipulate and update the incoming information (Sternberg, 1966; Fletcher and Henson, 2001), which might lead to a higher level of difficulty. This assumption is supported by functional imaging studies which found higher prefrontal activation in manipulation tasks compared to task requiring solely maintenance (D'Esposito et al., 1999; Postle et al., 1999; Veltman et al., 2003). In addition, the inspection of the response behaviour of our stressed subjects showed false response rates of about 13% in the less demanding 2-back condition while Lupien et al. (1999) and Oei et al. (2006) reported considerable lower detection errors rate. This observation provides evidence for the assumption that the *n*-back task employed in our study was more demanding even in the relatively easier 2-back condition. It would be interesting to add a 1-back condition in future studies on this topic, in order to be able to test the effects of stress over a broader range of task difficulty.

As a further interesting result our data showed that the WM impairment is more pronounced in the first blocks of the testing compared to the last. In fact, only in the first block of each difficulty level significant differences occurred in the post hoc tests. However, not until the end of testing the performance of the stressed subjects approached the level of performance of the control group. This was the case for both, the reaction time and the percentage of correct responses. The control group in contrast barely showed a change of performance over time.

Previous studies did not report if they observed changes in WM performance during the process of memory testing after psychosocial stress or GC administration (Lupien et al., 1999; Monk and Nelson, 2002; Brunner et al., 2005; Oei et al., 2006). This could be partially attributed to the fact, that the duration of some WM tests was too short to permit to detect changes over time.

In a recent review by Diamond et al. (2007) it was suggested that the initiation of a strong emotional experience (e.g. stress) almost immediately activates memory related neuroplasticity in the hippocampus and the amygdala but rapidly inhibits prefrontal cortical functioning. It seems that the greater the extent of PFC involvement in the completion of a task, the more likely is a decrease in the

task performance. In this context, the precise duration of the inhibition appears to depend on the nature and intensity of the stressor as well as on the magnitude of the stress response. The latter is influenced by the stressor but also by characteristics of the individual (e.g. coping capability, genetic factors; Charney, 2004; de Kloet et al., 2005; Salvador, 2005; Meijer, 2006).

These observations are well in line with results of our study indicating a more pronounced WM impairment in stressed subjects at the beginning of the task while in the later blocks both groups achieved a similar task performance. Our findings are also in line with another human stress WM study, which observed that WM performance was no longer impaired by stress 35 min after cessation of the stressor (Elzinga and Roelofs, 2005).

An alternative explanation might be that the WM performance is particularly susceptible for the influence of stress when tasks are new and marginally trained. According to the dual process theory (Schneider and Shiffrin, 1977; Miller and Cohen, 2001; Schneider and Chein, 2003) processing of new tasks requests a controlled process which is conscious, intentional, and limited in capacity. After sufficient practice the processing becomes automatic and more effective with less demand on cognitive resources. This view is supported by functional imaging studies which observed that practice led to decreased activity in the dorsolateral PFC and increased processing efficiency (Jansma et al., 2001; Milham et al., 2003; Koch et al., 2006). Since the physiological stress response seems to modulate prefrontal cortical functions (Fuchs et al., 2006; Diamond et al., 2007; McEwen, 2007) it might be possible that *n*-back performance is particularly impaired when the task processing strongly occupies the cognitive resources.

As a last observation we found in our study a moderate but significant correlation between the salivary cortisol increase and the response time. Slower reaction times were associated with a stronger increase. This is in line with other studies reporting correlations between stress induced cortisol elevations and changes in WM or declarative memory (Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1999; Wolf et al., 2001b; Oei et al., 2006; Smeets et al., 2006).

However, when we controlled for the influence of group membership in a regression analysis the cortisol response was no longer able to significantly explain an additional amount of the variance in WM performance. This suggests that in our data set cortisol is not a strong mediator of the observed effects of stress on WM. This interpretation however is limited by the fact that group membership explained a substantial amount of variance in WM performance, thus making it difficult for a second variable to significantly add to the amount of explained variance. Moreover, group membership and the cortisol response were of course highly correlated. Additional pharmacological studies are needed to characterize the role of cortisol in the observed stress induced *n*-back task impairment.

In contrast, no associations were observed between changes in negative mood and WM. Our results appear to be at odds to studies employing mood induction methods, which observed relationships between negative mood and impairments in cognitive functions, mediated by the PFC (Bartolic et al., 1999; Gray et al., 2002; Schneider et al., 2006). However, it should be noted, that these studies were

restricted to mood induction solely so it is hard to predict the additional effect of endocrine changes. In this context, studies using pharmacological cortisol administration which does not result in changes in mood are of interest. Several of those studies reported decreased WM in the absence of alterations in mood (Lupien et al., 1999; Wolf et al., 2001a). Those pharmacological studies indicate that cortisol can impair WM on its own in the absence of stress induced mood alterations. Thus, while negative mood can influence WM it appears not to be a major factor in the context of stress associated WM impairments.

Some field studies suggest that additional psychological factors influence WM performance in the context of stress (Sliwinski et al., 2006; Stawski et al., 2006). Evidence is presented that stress associated intrusive thoughts negatively impact on attentional resources thereby leading to impaired WM especially in demanding tasks. Future experimental studies in this field might benefit from the assessment of intrusive thoughts and/or rumination in response to the stress induction.

With our design the question as to whether or not the impairment in WM is finally attributable to the endocrine, the affective changes, or an interaction of both remains unanswered. It is likely that those factors interact at multiple levels (e.g. Abercrombie et al., 2006). Future studies combining pharmacological manipulations with stress manipulations are needed to characterize the contribution of these factors.

Finally, some limitations of our study need to be addressed. Firstly, the group of subjects was restricted to a male student sample. It is well documented that sex differences exist in the endocrine stress response with an additional modulating influence of menstrual cycle and hormonal contraception in female subjects (Kirschbaum et al., 1999; Kudielka and Kirschbaum, 2005). In addition, at least in rodents, stress had a stronger influence on WM in female when compared to male rats (Shansky et al., 2006). Thus, our results for male subjects are not necessarily representative for females and thus additional studies are needed. Moreover, the relative small sample size might further confine the generalizability and statistical power of results.

As previously mentioned cortisol has a strong circadian pattern (Van Cauter, 1990). Since all our subjects were tested in the morning we cannot predict how the results would have been if testing had occurred in the afternoon (Lupien et al., 2002; Maheu et al., 2005a, b). Furthermore, for future studies it seems interesting to vary the WM testing within the course of the endocrine stress response. It would be important to characterize how soon the impairments develop and how long they persist after stress termination. In addition, it would be interesting to characterize the magnitude of the stress response needed in order to induce WM impairments. Based on previous observations one might expect that mild stress would result in enhanced WM performance, while moderate stress (as was induced by in the current study) already appears to reduce WM performance.

The conclusion to be drawn from our study is further limited by the selected WM task. Only verbal WM was assessed and it is thus unknown whether or not the findings would have been similar for visual spatial WM tasks. In

addition, only two relatively demanding levels of task difficulty (2- and 3-back) were employed. A previous observational study (e.g. Sliwinski et al., 2006) suggests that a less difficult condition (1-back) would have been useful in allowing to answer the question at which level of task difficulty acute stress impairs WM.

At last, it might be advisable to not only examine the influence of stress on WM but additionally to test for changes in basic cognitive processes (e.g. attention, vigilance) even though previous studies found no influence of stress or cortisol treatment on these measures (e.g. Lupien et al., 1999; Kuhlmann et al., 2005).

In sum, we report that WM performance in an *n*-back task is impaired after psychosocial stress. The impairment was characterized by significant slower reaction times and fewer correct responses in both task conditions and particularly pronounced in the first blocks. Future neuroimaging studies are needed in order to characterize the neuronal correlates of this effect.

### Role of the funding sources

The funding source 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

The work of the authors was supported by a grant from the German Research Foundation (DFG WO 733/6-2). We wish to thank Boris Suchan (Ruhr-University Bochum) and Gernot Horstmann (University of Bielefeld) for their help in programming and implementing the working memory task.

### References

- 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, 187–196.
- Andres, P., 2003. Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex* 39, 871–895.
- Arnsten, A.F., 1997. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J. Psychopharmacol.* 11, 151–162.
- Arnsten, A.F., 2000. Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine alpha-1 receptor mechanisms. *Prog. Brain Res.* 126, 183–192.
- Arnsten, A.F., Li, B.M., 2005. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol. Psychiatry* 57, 1377–1384.
- Baddeley, A., 2003. Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 829–839.
- Baldo, J.V., Dronkers, N.F., 2006. The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology* 20, 529–538.
- Bartolic, E.I., Basso, M.R., Scheff, B.K., Glauser, T., Titanic-Scheff, M., 1999. Effects of experimentally-induced emotional

- states on frontal lobe cognitive task performance. *Neuropsychologia* 37, 677–683.
- Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F., Schwab, S., 2005. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 64, 335–337.
- Chamberlain, S.R., Muller, U., Blackwell, A.D., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2006. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology* 188, 397–407.
- Charney, D.S., 2004. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. J. Psychiatry* 161, 195–216.
- de Kloet, E.R., Joels, M., Holsboer, F., 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463–475.
- 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., Aerni, A., Roozendaal, B., 2007. Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *Am. J. Psychiatry* 164, 967–969.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., 1999. The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 37, 1303–1315.
- D'Esposito, M., Postle, B.R., Ballard, D., Lease, J., 1999. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn.* 41, 66–86.
- Diamond, D.M., Campbell, A.M., Park, C.R., Halonen, J., Zoladz, P.R., 2007. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes–Dodson law. *Neural Plast.* 2007, 1–33.
- 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.
- Ehlert, U., Erni, K., Hebisch, G., Nater, U., 2006. Salivary alpha-amylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 5130–5133.
- Elzinga, B.M., Roelofs, K., 2005. Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behav. Neurosci.* 119, 98–103.
- Fletcher, P.C., Henson, R.N., 2001. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849–881.
- Fuchs, E., Flugge, G., Czeh, B., 2006. Remodeling of neuronal networks by stress. *Front. Biosci.* 11, 2746–2758.
- Fuster, J.M., 2000. Executive frontal functions. *Exp. Brain Res.* 133, 66–70.
- Gray, J.R., Braver, T.S., Raichle, M.E., 2002. Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 4115–4120.
- 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, 11–20.
- Hoffman, R., al'Absi, M., 2004. The effect of acute stress on subsequent neuropsychological test performance (2003). *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 497–506.
- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., Slagter, H.A., Kahn, R.S., 2001. Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 730–743.
- Jelici, M., Geraerts, E., Merckelbach, H., Guerrieri, R., 2004. Acute stress enhances memory for emotional words, but impairs memory for neutral words. *Int. J. Neurosci.* 114, 1343–1351.
- Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M.S., Krugers, H.J., 2006. Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn. Sci.* 10, 152–158.
- 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., 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.
- 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.
- Koch, K., Wagner, G., von Consburch, K., Nenadic, I., Schultz, C., Ehle, C., Reichenbach, J., Sauer, H., Schlosser, R., 2006. Temporal changes in neural activation during practice of information retrieval from short-term memory: an fMRI study. *Brain Res.* 1107, 140–150.
- 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., 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., Wolf, O.T., 2005. Cortisol and memory retrieval in women: influence of menstrual cycle and oral contraceptives. *Psychopharmacology* 183, 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, 268–272.
- Kuhlmann, S., Wolf, O.T., 2006b. Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav. Neurosci.* 120, 217–223.
- Kuhlmann, S., Piel, M., Wolf, O.T., 2005. Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *J. Neurosci.* 25, 2977–2982.
- LaBar, K.S., Cabeza, R., 2006. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 54–64.
- Lezak, M.D., Howleson, D.B., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York.
- Lupien, S.J., Gillin, C.J., Hauger, R.L., 1999. 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., Wilkinson, C.W., Briere, S., Menard, C., Ng Ying Kin, N.M., Nair, N.P., 2002. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27, 401–416.
- Lupien, S.J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., Schramek, T.E., 2007. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.* 65, 209–237.
- MacKinnon, D.P., Fairchild, A.J., Fritz, M.S., 2007. Mediation analysis. *Annu. Rev. Psychol.* 58, 593–614.
- Maheu, F.S., Collicutt, P., Kornik, R., Moszkowski, R., Lupien, S.J., 2005a. 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, 1281–1288.
- Maheu, F.S., Joaber, R., Lupien, S.J., 2005b. Declarative memory after stress in humans: differential involvement of the beta-adrenergic and corticosteroid systems. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 1697–1704.
- McEwen, B.S., 2007. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904.
- Meaney, M.J., Aitken, D.H., 1985. [3H]Dexamethasone binding in rat frontal cortex. *Brain Res.* 328, 176–180.
- Meijer, O.C., 2006. Understanding stress through the genome. *Stress* 9, 61–67.
- Milham, M.P., Banich, M.T., Claus, E.D., Cohen, N.J., 2003. Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior

- cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage* 18, 483–493.
- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- 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.
- Muller, N.G., Knight, R.T., 2006. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 139, 51–58.
- 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.
- 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, 133–141.
- Okuda, S., Rozenendaal, B., McGaugh, J.L., 2004. Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 853–858.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E., 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 25, 46–59.
- 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, 383–392.
- Perlman, W.R., Webster, M.J., Herman, M.M., Kleinman, J.E., Weickert, C.S., 2007. Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiol. Aging* 28, 447–458.
- Petrides, M., 2000. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp. Brain Res.* 133, 44–54.
- Postle, B.R., Berger, J.S., D'Esposito, M., 1999. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 12959–12964.
- Reynolds, C.R., 1997. Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 12, 29–40.
- 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.
- Rozenendaal, B., 2002. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 578–595.
- Rozenendaal, B., Nguyen, B.T., Power, A.E., McGaugh, J.L., 1999. Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 11642–11647.
- Rozenendaal, 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.
- Rozenendaal, 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.
- Salvador, A., 2005. Coping with competitive situations in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 195–205.
- Schneider, W., Chein, J.M., 2003. Controlled and automatic processing: behavior, theory, and biological mechanisms. *Cogn. Sci.* 27, 525–559.
- Schneider, W., Shiffrin, R.M., 1977. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychol. Rev.* 84, 1–66.
- Schneider, F., Koch, K., Reske, M., Kellermann, T., Seiferth, N., Stocker, T., Amunts, K., Shah, N.J., Habel, U., 2006. Interaction of negative olfactory stimulation and working memory in schizophrenia patients: development and evaluation of a behavioral neuroimaging task. *Psychiatry Res.* 144, 123–130.
- Shansky, R.M., Rubinow, K., Brennan, A., Arnsten, A.F., 2006. The effects of sex and hormonal status on restraint-stress-induced working memory impairment. *Behav. Brain Funct.* 7, 2–8.
- Sliwinski, M.J., Smyth, J.M., Hofer, S.M., Stawski, R.S., 2006. Intraindividual coupling of daily stress and cognition. *Psychol. Aging* 21, 545–557.
- Smeets, T., Jellicic, M., Merckelbach, H., 2006. The effect of acute stress on memory depends on word valence. *Int. J. Psychophysiol.* 62, 30–37.
- Stawski, R.S., Sliwinski, M.J., Smyth, J.M., 2006. Stress-related cognitive interference predicts cognitive function in old age. *Psychol. Aging* 21, 535–544.
- Sternberg, S., 1966. High-speed scanning in human memory. *Science* 153, 652–654.
- Tops, M., van der Pompe, G., Wijgers, 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, 327–338.
- Unsworth, N., Engle, R.W., 2007. On the division of short-term and working memory: an examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities. *Psychol. Bull.* 133, 1038–1066.
- Van Cauter, E., 1990. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm. Res.* 34, 45–53.
- 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.
- Veltman, D.J., Rombouts, S.A., Dolan, R.J., 2003. Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage* 18, 247–256.
- Watson, D., Clark, L.A., Tellegen, A., 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 54, 1063–1070.
- 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, 924, 985–994.
- Wechsler, D., 1987. *WMS-R Manual: Wechsler Memory Scale-Revised*. Harcourt Brace Jovanovich, Inc., The Psychological Corporation, New York.
- Wolf, O.T., 2006. Effects of stress hormones on the structure and function of the human brain. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 1, 623–632.
- Wolf, O.T., 2008. The influence of stress hormones on emotional memory: relevance for psychopathology. *Acta Psychol.* 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, 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.
- Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cowen, P.J., 1999. The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology* 145, 260–266.

**6. EMPIRISCHE STUDIE 4**

**“Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men”**

Daniela Schoofs<sup>1</sup>, Oliver T. Wolf<sup>1</sup>, Tom Smeets<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Cognitive Psychology, Ruhr-University Bochum, Germany

<sup>2</sup> Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, The Netherlands

**Status: Eingereicht und in der 1. Revision bei „Behavioral Neuroscience“**

**Abstract**

The current study investigated the effects of Cold Pressor Stress (CPS) on two working memory (WM) tasks differing in the demand they put on maintenance and executive processing. For this purpose 72 healthy young men were exposed either to a stress group or a non-stressful control group. Subsequently, WM performance on the O-Span and the digit span task was assessed. Salivary cortisol was measured before and two times after the treatment as a marker of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity. Results revealed a significant performance impairment of the O-Span and the digit span task backward in stressed subjects that correlated negatively with CPS-induced cortisol increases. Digit span forward was neither affected by CPS nor related to the ensuing cortisol increases. These results indicate that acute stress impairs WM performance for task requiring executive functions that operate on the stored material but not for WM tasks that only require maintenance.

**Keywords:**

Working memory; digit span task; O-Span task; cold pressor stress; HPA

## Introduction

Recently an increasing number of studies suggested that stress not only affects declarative memory functions and its associated brain regions (hippocampus and amygdala; (Diamond et al., 2007; Joels et al., 2006; Roozendaal, 2002) but also influences working memory (WM) (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008). In their seminal work, Baddeley and Hitch (Baddeley, 2003; Baddeley, 2001) conceptualized WM not as a unitary entity, but as a theoretical concept which includes distinguishable processes such as the temporary maintenance and executive functions as updating and manipulation of stored information (Baddeley, 2003; Baddeley, 2001; Repovs & Baddeley, 2006). These processes appear to mainly depend on prefrontal and parietal brain structures (Baldo & Dronkers, 2006; Fuster, 2000; Muller & Knight, 2006; Petrides, 2000; Wager & Smith, 2003).

Besides the importance of the prefrontal cortex (PFC) for WM functions, it is well known that this area is also involved in the feedback regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, one of the major stress systems (Herman et al., 2003; Herman et al., 2005). Furthermore, evidences from histopathological studies in rodents, monkeys and humans indicate a large number of glucocorticoid (GC) receptors within the PFC (Meaney & Aitken, 1985; Patel et al., 2000; Patel et al., 2008; Perlman et al., 2007), which suggests that PFC mediated functions might be influenced by rising GC levels during stress. In addition, studies in rodents and primates revealing stress-induced impairments in WM performance showed a mediating role for dopaminergic and adrenergic processes within the prefrontal cortex (Arnsten, 1997; Arnsten, 2000; Arnsten & Li, 2005; Murphy et al., 1996). These neurotransmitter systems appear to interact at multiple levels (Ellis & Nathan, 2001; Robbins, 2005).

By and large, human studies have confirmed the negative effects of increased GC levels on WM performance in humans (Elzinga & Roelofs, 2005; Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008; Wolf et al., 2001), yet the results are not as straightforward due to the large number of different WM tests and stressors that are employed. For example, pharmacological studies using a single hydrocortisone administration reported significant impairments under high WM load in a Sternberg paradigm (Lupien et al., 1999), while for a digit span task either no impairments (Grossman et al., 2006; Kuhlmann et al., 2005a) or significant deficits in WM performance were observed (Wolf et al., 2001). Other studies have employed acute laboratory stressors to investigate how GCs affect WM. These can be divided in stressors emphasising the psychological or psychosocial effect (i.e., non-metabolically demanding, non-physical stressors) and those that stronger employ physiological stress inducing components (e.g. heat, handgrip, cold pressor stress)



(Dickerson & Kemeny, 2004). Psychosocial stressors typically include performance components that employ cognitive resources (e.g. mathematical tasks) and/or include a social-evaluative component. One often used psychosocial stressor is the Trier Social Stress Test (TSST; Kirschbaum et al., 1993), which basically consists of a preparation period, a 5 min free speech, and a 5 min mental arithmetic test that have to be performed in front of a committee while being video-taped. It is known to reliably activate the sympathetic nervous system (SNS) and the HPA-axis. Studies using this stressor have found significant WM impairments for the Sternberg (Oei et al., 2006) and the n-back paradigm (Schoofs et al., 2008), but no impairing effects on digit span were observed in several studies (Hoffman & al'Absi, 2004; Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2006); but see (Elzinga et al., 2005).

As to the physiological stressors, a study by McMorris et al. (McMorris et al., 2006) found no effect of heat stress-induced cortisol elevations on verbal and spatial WM. Another stress induction protocol is the Cold Pressor Test (CPS), which also reliably increases activity of the SNS and the HPA axis (Lovallo, 1975). For the CPS subjects were requested to submerge the dominant arm up to the elbow in ice-cold water (0°- 1°C) for as long as possible with a maximum of 3 min. This procedure activates thermal and nociceptor afferents and elicit a stress response (Lovallo, 1975; McRae et al., 2006; Velasco et al., 1997). However, it should be noted that the CPS also includes a psychosocial evaluative component since during the procedure an experimenter stays in the experimental room and records the time subjects left their arm into the water. To the best of our knowledge, CPS has been employed only once to examine the influence of stress on WM (Porcelli et al., 2008). In this study, no significant difference between stressed and non-stressed subjects on a modified Sternberg WM task was found. These results might have to do with the small, albeit significant, cortisol increases in response to the stressor obtained in this study.

Conflicting results reported in the stress and WM area may be explained by assuming that more challenging WM tasks (including an additional processing of the stored information; e.g., n-back, Sternberg paradigm, O-Span) require more cognitive resources and thus might be more prone to be affected by stress and GCs than WM tasks assessing the short-term storage of information (e.g. digit span). Specifically, the digit span task forward mainly involves the passive maintenance of information, while WM tests such as the O-Span and the n-back task require updating and/or the active manipulation of information retained in WM (Engle et al., 1992; Fletcher & Henson, 2001; Owen et al., 2005). Therefore, the current study was designed to specifically examine the effects of CPS on two WM tasks differing in their demand they put on maintenance and executive processing. Thus, we exposed healthy young men either to a stress group that received

CPS or a non-stressful control group and subsequently assessed WM performance on the O-Span and the digit span WM test. We hypothesized that compared with the control group, CPS and the ensuing cortisol (i.e., the primary human GC) elevations would result in impaired working memory performance for the O-Span and digit span backward task, because those tasks requiring maintenance and an additional processing of the stored material by executive functions. In contrast, digit span forward, which is a task measuring short-term storage, should not be affected by stress.

## **Methods**

### *Participants*

Seventy-two healthy male undergraduates from Maastricht University were recruited and randomly assigned to either a control condition ( $n = 36$ ) or a Cold Pressor Test session ( $n = 36$ ). One subject of the control group was excluded from data analysis because the Body Mass Index (BMI) was outside the healthy range (i.e., a BMI > 29). The remaining 71 subjects had a mean age of 20.18 years (SD = 2.80) and a mean BMI of 21.80 (SD = 2.37). None of them reported current or lifetime psychopathology, endocrine or other serious medical diseases, or were on any kind of medication. The study was approved by the standing human subjects ethics committee of the Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University and all subjects provided written informed consent prior to participation.

### *Procedure and tests*

#### *Procedure*

The study was a group comparison design and subjects were randomly assigned to the CPS ( $n = 36$ ) or the warm water control condition ( $n = 35$ ). The individual sessions were conducted between 14.30h and 16.30h to control for the diurnal cycle of cortisol. After arrival in the laboratory, participants were given a resting phase of 15min before the first cortisol sample was taken (baseline). Five minutes later (20min after arrival) subjects attended either the CPS or the warm water control treatment with a maximum duration of 3min. Immediately after treatment, all participants had to rest their arm covered by a blanket for 3min. Following the rest period subjects engaged in the O-Span and Digit Span. Administration of both tasks was counterbalanced across and within groups and the total time of testing was 15min (3 min digit span; 12min O-Span task). Further saliva samples were taken 10 minutes after the onset of the treatment (sample +10) and immediately after the working memory testing was finished (sample +20).

*Cortisol assessment*

Participants were requested to abstain from eating, drinking or smoking during the hour preceding the beginning of the testing session. Saliva was collected using Salivette collection devices (Sarstedt, Nuembrecht, Germany). Samples were taken 5 min before (baseline), as well as 10 (sample +10) and 20 min (sample +20) after the onset of the treatment (CPS vs. control condition). Free cortisol levels were measured using an immunoassay (RIA; University of Liège, Belgium), including a competition reaction between <sup>125</sup>iodohistamine-cortisol and anti-cortisol serum made against the 3-carboxymethyloxime-bovine serum albumin conjugate. After overnight incubation at 4° Celsius of 50µl of saliva, separation of free and antibody-bound <sup>125</sup>iodohistamine-cortisol was performed via a conventional 'second antibody' method. Inter- and intra assay variations were below 10%.

*Cold Pressor Test and control condition*

The stress or control situation began 20 min after arrival of the subjects at the laboratory. Stress was induced by exposing participants to Cold Pressor Stress (CPS). The CPS is a widely used, low-risk technique in medical research that induces a reliable and robust increased activity of the sympathetic nervous system and the HPA axis by activation of thermal and nociceptor afferents (Lovallo, 1975; McRae et al., 2006; Velasco et al., 1997). As such, the CPS has been used to investigate the influence of stress on memory functions (e.g. Buchanan et al., 2006; Cahill et al., 2003; Smeets et al., 2008). Therefore, subjects were instructed to submerge the dominant arm up to the elbow in ice-cold water (0°- 1°C) for as long as possible with a maximum of 3 min. They were explicitly told that, as the procedure could be very uncomfortable, they could remove their arm from the ice-cold water at their own discretion without consequences. In the control condition, subjects were asked to place their arm in warm water (37°-40°C) until they were instructed to remove it. This instruction was given pseudo-randomly across subjects after 1, 2, or 3 min following arm immersion. The experimenter stayed in the same room and observed the behaviour of the subjects while the subjects attended the control- or CPS procedure. Assignment to the CPS or control group was single-blind, i.e., participants were not informed beforehand to which group they were assigned until immediately before arm immersion. Following CPS or control situation, participants had to rest their arm covered by a blanket for 3min.

*Subjective rating of discomfort*

In line with Cahill et al. (Cahill et al., 2003), participants were asked to rate the level of discomfort they experienced during water immersion. To this end, they first were asked to

think back at the most intense physical pain they had ever experienced and rate this experience by appropriately marking a 0 to 100 scale (anchors: 0 = “no pain or discomfort”; 100 = “the worst pain or discomfort imaginable”). After this “calibration” scale, participants rated the peak level of discomfort they had experienced during the CPS on an analogous scale.

### *Working Memory Testing*

#### *Operation span*

In the operation span task (O-Span task; Engle et al., 1992; Turner & Engle, 1989) subjects are requested to solve mathematical operations while simultaneously remembering a set of unrelated words. Thus, the O-Span task is a demanding working memory task that includes maintenance and processing of the stored material by executive functions. In the O-Span version used in the present study (Engle et al., 1992; Peters et al., 2007) subjects are requested to read aloud a mathematical equation that consists of 2 simple operations: a multiplication or division problem and an addition or subtraction problem (e.g.,  $6/2 + 5 = 8$ ). Subsequently, they have to respond whether the solution offered is correct or incorrect. Afterwards, a high frequency, one syllable word is displayed on screen and subjects are instructed to remember the presented word. The set size (i.e. number of operation strings) within a trial increased from 2 to 5 with every set size being employed thrice. At the end of each trial subjects were instructed to write down the words that followed the operation strings in correct order. Altogether, the O-Span task consisted of 12 trials and three practice trials. The O-Span score was calculated according to the Partial Credit Unit scoring procedure (PCU; Conway et al., 2005; Peters et al., 2007). In brief, data were taken into account only if subjects produced more than 85% correct answers in the mathematical equations (accuracy of the processing component; see Conway et al., 2005). The PCU expresses the mean proportion of words that were recalled correctly. For example, when 3 words were remembered correctly in a trial with a set size of 4 words, the trial score would average .75 (4:3). To determine the PCU the scores of all trials were summed and subsequently divided by the number of trials. Thus the PCU could reach a maximum value of 1.00.

#### *Digit span*

For the digit span task subjects were asked to listen to a series of digits of increasing length that were read to them at a constant pace of one digit per second. After the last digit was presented, participants had to repeat the numbers in the same (forward condition) or the reverse (backward condition) order. On each successful attempt, the number of digits per list increased. When a participant failed to accurately reproduce a list

of numbers on two successive trials, the task was ended. Raw scores for the digit span forward and backward reflect the maximum number of digits correctly recalled.

### *Statistical Analysis*

For evaluation of behavioural effects of the CPS descriptive statistics were done for the duration of arm immersion into the water (DURATION OF IMMERSION) separately for both conditions (CPS vs. warm water control condition). Furthermore, the DURATION OF IMMERSION was compared between both groups by employing an independent samples *t*-test. In addition, to investigate a possible effect of DURATION OF IMMERSION on subsequent analyses Pearson correlations were performed between DURATION OF IMMERSION and the 1) subjective discomfort rating, 2) cortisol changes, and 3) WM performance in the O-Span and digit span task.

The influence of the stressor on cortisol as dependent variable was analyzed by using a mixed model Analysis of Variance (ANOVA) with the repeated measurement factor TIME (baseline, +10 and +20) and the between group factor TREATMENT (CPS vs. warm water control group). Since tests for normal distribution showed that cortisol was positively skewed, the data were log-transformed and all further analyses were performed with the transformed data. The subjective rating of discomfort due to the stressor was examined by using an independent samples *t*-test.

To evaluate the effect of the CPS on O-Span task performance a two-tailed independent samples *t*-test was performed. The performance of the digit span task was investigated by using a mixed model Analysis of Variance (ANOVA) with the repeated measurement factor SUBTEST (digit span forward vs. digit span backward) and the between group factor TREATMENT (CPS vs. warm water control group). Descriptive data is illustrated using mean and S.E.M..

Additionally, two effect sizes (Cohen's *ds*) were computed by using the meta-analytic software program META with the formula provided by Hedges and Olkin (1985). Both effect sizes were conducted to evaluate the magnitude of the effect of treatment (CPS vs. warm water control) on the WM performance. According to Cohen effect sizes of 0.50 or larger can be regarded as moderate, while effect sizes of 0.80 or larger can be classified as large.

Finally, Pearson correlations were performed with the area under the curve with respect to baseline (AUC increase which is the area under the response curve), the delta cortisol increase (cortisol +20 minus cortisol baseline, all cortisol data log-transformed), and the scores of the digit span and O-Span task. The AUC<sub>i</sub> is used to comprise the information obtained by multiple cortisol measurement and to reveal possible associations between the cortisol increase over time with others variables (Pruessner et al., 2003).

## Results

### *Behavioural effects of the CPS*

For the cold water condition 21 of the 36 subjects removed their arm from the water before 3 minutes were over. Descriptive statistics showed that the shortest duration of arm immersion was 45sec in the CPS group with an average duration of arm immersion of 122.47sec (S.E.M.  $\pm$  9.03). Since subjects of the control group also got pseudo-randomly the instruction to remove their arm after 60, 120 or 180sec (mean duration of arm immersion in the control group: 118.29sec  $\pm$  8.33) an independent *t*-test showed no significant differences in the duration between both groups ( $t(69) = -.340$ ;  $p > .10$ ).

### *Emotional and cortisol response to the CPS*

As expected, subjects in the CPS condition reported a far higher rating of discomfort than did subjects in the control condition ( $40.81 \pm 3.22$  vs. control group:  $2.57 \pm 1.12$ ;  $t(69) = -11.08$ ,  $p < .001$ ). The ANOVA for the cortisol response yielded significant main effects for TREATMENT ( $F(1, 69) = 252.09$ ,  $p = .02$ ), and for TIME ( $F(2, 138) = 14.76$ ,  $p < .001$ ), as well as a significant TREATMENT \* TIME interaction ( $F(2, 138) = 58.46$ ,  $p < .001$ ). Post-hoc Bonferroni-Holm corrected independent samples *t*-tests showed a significant difference between the cortisol concentration at the +20 saliva measurement ( $t(69) = -4.79$ ,  $p < .001$ , see Fig.1) while for the +10 measurement no significant result was found ( $t(69) = -1.74$ ,  $p = .086$ ).

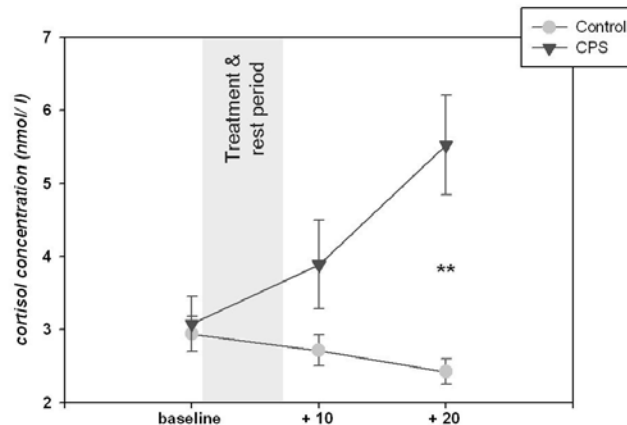
### *Influence of the duration of cold water exposure on the subjective, endocrine and WM data*

For investigating possible effects of the duration of arm immersion (DURATION OF IMMERSION) on the feeling of discomfort, cortisol changes and the WM measurements correlation analyses were done. Therefore, the DURATION OF IMMERSION was correlated with 1) the feeling of subjective discomfort, 2) the cortisol delta increase (+20 minus baseline), 3) the AUCi, and 4) the WM performance scores for the O-Span and digit span task. Correlations were calculated separately for the control and the CPS group. The results showed no significant associations between the DURATION OF IMMERSION and any other variable (all  $r$ 's  $< .28$ ;  $p$ 's  $> .10$ ).

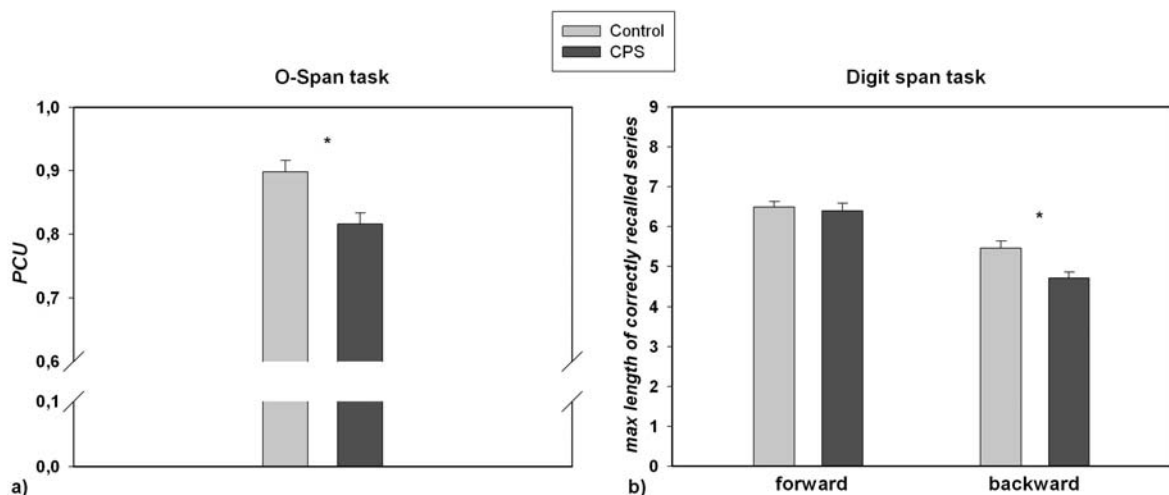
### *Effects of the CPS on WM*

Stress impaired performance on the O-Span task, with the *t*-test revealing a significant difference between the CPS group and the control group ( $t(69) = 3.31$ ,  $p = .001$ , see Fig. 2). For the digit span task, results revealed significant main effects of SUBTEST ( $F(1, 69) = 80.16$ ,  $p < .001$ ) and TREATMENT ( $F(1, 69) = 5.31$ ,  $p < .05$ ) as well as a significant

SUBTEST \* TREATMENT interaction ( $F(1, 69) = 4.49, p < .05$ ). Follow-up analysis with Bonferroni-Holm corrected independent samples  $t$ -tests revealed a significant impairment of the CPS group for the backward condition ( $t(69) = 3.27, p < .01$ ) while no significant difference was observed between both treatments for the forward condition ( $p > .10$ , see Fig. 2). Effect sizes for O-Span and digit span backward were .77 and .77, respectively. Thus, according to Cohen, both effects can be considered as moderate to large.



**Fig. 1:** Effects of CPS on salivary cortisol. Bonferroni-Holm corrected independent samples  $t$ -tests revealed that stressed subjects had significantly higher cortisol concentrations compared to the control group at the +20 sampling point (20 min after the onset of treatment; \*\*  $p < 0.001$ ). Data are presented as group mean  $\pm$  S.E.M. (raw data).



**Fig. 2:** Effects of CPS on the working memory performance in the O-Span (a) and the digit span task (b). A  $t$ -test revealed significant impairments for the O-Span task (\*  $p < 0.01$ ). For the digit span task a significant SUBTEST \* TREATMENT interaction was found. Post-hoc analyses showed a significant impairment of the CPS group in the backward but not in the forward condition.

*Relationship between cortisol response, subjective feeling of discomfort, and WM*

We correlated the cortisol response over time (AUC<sub>i</sub>) and the delta increase of cortisol (cortisol +20 minus cortisol baseline) with (1) the score of the O-Span task and (2) the score of the digit span forward and backward subtests, respectively. An analysis with all subjects revealed significant negative correlations between the AUC<sub>i</sub> and the O-Span score ( $r = -.40, p = .001$ ) and the score for digit span backward ( $r = -.41, p < .001$ ). In contrast, no relationship was found between the AUC<sub>i</sub> and digit span forward ( $p > .05$ ). A similar pattern of results were observed for the correlations between the delta increase of cortisol and the three working memory tasks.

Furthermore, the subjective feeling of discomfort was also correlated with the WM performance in the O-Span, digit span forward and digit span backward. We observed no correlations between the perceived feeling of discomfort and both digit span conditions. However, the results yielded a significant negative correlation between O-Span scores and subjective feeling of discomfort ( $r = -.26, p < .05$ ). Therefore, an additional partial correlation was calculated for the AUC<sub>i</sub>, the delta cortisol increase and all three WM measurements with the discomfort rating included as control variable. Importantly, the previously reported pattern of result emerged again (AUC<sub>i</sub> & O-Span task:  $r = -.32; p < .01$ ; AUC<sub>i</sub> & digit span backward:  $r = -.36; p < .01$ ; AUC<sub>i</sub> & digit span forward:  $r = -.19; p > .10$ ) and thus demonstrate that the associations between cortisol and WM performance were not secondary to the impact of discomfort.

When correlations were calculated separately for stressed and warm water control subjects there was no significant correlation observed for the subjects of the control group while for the stressed group again negative correlations were found for the O-Span ( $r = -.43, p = .01$ ) and the digit span backward ( $r = -.38, p < .05$ ). Again, results yielded no significant correlation between AUC<sub>i</sub> and the digit span forward ( $p > .10$ ). For the delta cortisol increase the results were comparable with those obtained for the AUC<sub>i</sub>.

**Discussion**

The objective of this study was to investigate the effect of an acute laboratory stressor and the associated endocrine responses of the HPA axis on the performance of two WM sensitive tasks that differed in the demand they make on the WM components of maintenance and executive processing. Results revealed that stress led to impaired WM in the O-Span task and the subtest digit span backward. In contrast, the performance of the subtest digit span forward was not affected by stress. Furthermore, higher cortisol increases were associated with poorer performance in the digit span backward and in the O-Span task while no significant correlations were found for the digit span forward. The



present study is to our knowledge the first study that investigated the influence of the CPS on the O-Span and the digit span task.

In order to characterize the response to the CPS, salivary cortisol and subjective ratings of discomfort were assessed. The results revealed significantly higher ratings of discomfort in the stressed group compared to the warm-water control group as well as an increased activity of the HPA in subjects participating in the CPS. These findings are well in line with previous studies (e.g. Andreano et al., 2008; Buchanan et al., 2006; Lovallo, 1975; van Stegeren et al., 2008) and indicate the successful induction of an affective as well as neuroendocrine stress response.

### *Stress and O-Span task*

In the present study two WM tasks varying in the involvement of executive processing were employed (O-Span and digit span task). Consistent with our hypothesis for the more demanding O-Span task, the CPS group showed poorer WM performance. This impairment was reflected by a significant lower mean proportion of words (PCU) that were correctly recalled. In the O-Span task participants engage in online processing (mental arithmetic) and simultaneously maintain words for subsequent recall (Turner & Engle, 1989). This task puts high demand on the processing as well as the storage aspects of working memory (Bayliss et al., 2003). Indeed, a number of researchers have argued that complex span tasks primarily reflect central executive functions (Redick & Engle, 2006) that are strongly mediated by the prefrontal cortex (Fuster, 2000; Miyake et al., 2000). Therefore, the operation span task has been repeatedly used as a measure of working memory capacity that strongly implicates the operations of the central executive system. Although it is still debated which component of executive functions in particular is measured by the O-Span task results from Miyake et al. (Miyake et al., 2000) support the hypothesis that this paradigm involves the ability to continuously update and monitor incoming information. Therefore, the O-Span task bears resemblance to other complex WM paradigms such as the n-back (Owen et al., 2005) or the Sternberg task (Sternberg, 1966) that also require continuous updating and monitoring of new incoming information. Our findings of a stress-induced impairment in the O-Span are in accordance with pharmacological (Lupien et al., 1999) and psychosocial stress studies (Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008) that investigated the acute influence of GC elevations on other complex WM tasks (e.g., Sternberg paradigm, n-back task). These studies found significant decreases of WM performance reflected in longer reaction times and fewer correct responses following GC administration or psychosocial stress induction. Finally, the results are also in line with a previous study investigating the relationship between life stress and WM capacity in a sample of university students (Klein & Boals, 2001).

*Stress and digit span*

For the digit span task, the backward subtest that requires participants not only to remember the digits in the correct sequence but also to reverse the digits before repetition was found to be significantly impaired. The forward subtest, on the other hand, remained unaffected. These differential results are well in line with other studies that collectively suggest detrimental effects of elevated cortisol concentrations on the manipulation and the associated executive component of WM (Scholz et al., 2009; Schoofs et al., 2008). Clinical and non-clinical studies (Curtiss et al., 2001; Dobbs et al., 2001) in turn leads to the assumption that performance on the backward subtest of the digit span represents a measure of central executive function due to the additional requirement of manipulation of information within the temporary storage (Groeger et al., 1999); while the digit span forward rather reflects a measure of the capacity to maintain information passively (Baddeley, 2000; but see Ramsay & Reynolds, 1995; Reynolds, 1997; Richardson, 2007). Results obtained by studies using imaging techniques support this view by demonstrating that the processes of maintenance and manipulation rely on different patterns of activity in the brain (Hoshi et al., 2000; Tsukiura et al., 2001; Veltman et al., 2003). Furthermore, a meta-analysis of D'Esposito and Postle (1999) including 11 studies that employed simple span and delayed response tasks, revealed that none of the patients with lesions in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) showed impairments in the forward span tasks. In addition, the only study that tested forward as well as backward digit span (Canavan et al., 1989) demonstrated impaired performance of patients on the backward, but not the forward, subtest.

However, two experiments found an impairing effect of stress (Elzinga & Roelofs, 2005) or hydrocortisone administration (Wolf et al., 2001) on the digit span task. Elzinga and Roelofs (2005) observed a digit span impairment in the forward but not in the backward condition and only for high cortisol responders tested during, but not after, stress exposure. In contrast, Wolf et al. (2001) reported an impairment of the cortisol treated subjects in the digit span with no additionally significant interaction with the factor subtest (forward vs. backward), but this effect only became apparent three hours after the treatment. These results are in contrast to previous studies which observed no influence of psychosocial stress (Hoffman & al'Absi, 2004; Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2006) or pharmacologically induced cortisol increases (Grossman et al., 2006; Kuhlmann et al., 2005a) on digit span performance.

One reason for the divergent results might be the varying timing within the different experiments for testing the digit span. The digit span is considerably shorter as other tasks (e.g. Sternberg paradigm, O-Span task). Therefore, the time of testing referring to the onset of stressor might be particularly critical since the cortisol concentrations varies

significantly over the course of the stress response. While in our experiment the digit span was tested when cortisol levels were still rising in some other studies the cortisol peak was already exceeded when subjects were confronted with the WM task (e.g. Kuhlmann et al., 2005b; Smeets et al., 2006).

An alternative explanation for the empirical discrepancies might be that the digit span as a verbal subtest of the Wechsler memory scale was designed as a standardised neuropsychological test procedure for memory functions. As a consequence, the simple span task compared with more complex WM paradigms placed a relatively low demand on WM (Unsworth & Engle, 2007) and might not be sensitive to relatively small performance changes induced by cortisol increases within groups of healthy subjects (D'Esposito & Postle, 1999; Reynolds, 1997). Therefore, in contrast to our study testing a large number of subjects (n= 71), studies that employed considerably smaller sample sizes (e.g., Hoffman & al'Absi, 2004; Kuhlmann et al., 2005b) might not have had sufficient power to detect moderate effects between stressed and non-stressed subjects.

Finally, it should be noted that the present study was the first study that investigated the influence of the CPS on the digit span performance. According to this it is difficult to determine if the divergent results obtained from previous studies could be (at least partially) attributed to the different HPA manipulations employed. In particular, for studies using a single hydrocortisone administration it is well known that this method results in a relatively isolated increase of cortisol without further affecting other stress responsive systems such as the sympathetic nervous system (SNS, e.g., Kuhlmann et al., 2005a; Wolf et al., 2001). However, previous studies investigating declarative long-term memory (Abercrombie et al., 2006; de Quervain et al., 2007; Kuhlmann et al., 2006b) and WM (Elzinga & Roelofs, 2005) suggested that the modulation of memory functions through cortisol enhancement require SNS activity or a certain amount of endogenous arousal induced by being submitted to cognitive tests (Kuhlmann & Wolf, 2006a; Okuda et al., 2004). Taken together, cortisol increases alone seem to diminish working memory only a) at rather high cortisol concentrations and/or b) when the working memory task employed puts a high demand on working memory (Lupien et al., 1999; Wolf et al., 2001).

#### *Associations between WM performance and cortisol response*

Our results revealed correlations for the cortisol increase (AUC<sub>i</sub>), the delta cortisol increase, and WM performance in the O-Span and the digit span task backward. The stronger the cortisol response, the larger was the resulting WM impairment on both tasks. These associations were significant for the entire group as well as for the group of subjects exposed to the CPS. No relationship was found between the cortisol increase and WM performance for non- stressed subjects, most likely reflecting the small variance in

this group. Furthermore, it was shown that the subjective feeling of discomfort correlated with performance in the O-Span task. However partial correlations revealed that this was secondary to the correlation between the discomfort ratings and the cortisol AUCi. The significant correlations between the endocrine stress response and WM measures are reminiscent of studies that also reported associations between stress-induced cortisol elevations and WM memory alterations (Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008; Smeets et al., 2006). However, it should be noted that the reported correlations in the present study and previous studies accounted on average for about 20% of the variance. When interpreting the size of these correlations it should be noted that both working memory functions and the physiological stress response, are quite complex processes which are influenced by many factors. For working memory studies it is well known that there exist pronounced interindividual differences which (at least) in part depends on individual differences in attentional processes and fluid intelligence (e.g. Awh et al., 2006; Unsworth & Engle, 2005). Furthermore, stress influences, beside its effects on the HPA, a variety of important pathways like the sympathetic nervous system and the dopaminergic system (Arnsten & Goldman-Rakic, 1998; Carrasco & Van de Kar, 2003). Both systems are tightly associated with WM functions. For catecholamines (noradrenaline, adrenaline and dopamine) it is well known that their concentrations in the PFC are critical for WM performance (Arnsten & Li, 2005; Chamberlain et al., 2006). When considering the multifaceted effects of stress on physiological and cognitive systems a correlation between a single physiological stress marker and WM performance explaining about 20% of the variance reflects in our view an important finding. In this context it is interesting to note that none of the subjective measures were associated with WM performance. Having said this, the additional measurement of SNS markers (e.g. heart rate, blood pressure or salivary alpha Amylase) would have allowed the comparison of the influence of these two stress systems on WM. In sum, the observed correlations support the hypothesis that WM impairments after stress are (at least in part) caused by the stress-induced activation of the HPA axis. The causal role of heightened cortisol levels for the present findings can only be proven with a pharmacological approach (Lupien et al., 1999).

Finally, some limitations of our study need to be acknowledged. First of all our study was planned to investigate if working memory functions are differentially affected by stress due to a varying demand they put on executive functions. For this purpose we employed two different WM paradigms. We assumed that the digit span forward is a task relying on maintenance capacity while for the backward conditions stored information had to be additionally manipulated and therefore this task additionally relies on executive functions (item manipulation). Furthermore, employing the digit span task allows a comparison of

our current study with previously published reports in this area, which most often had used this task. In addition, based on our hypothesis of the importance of an executive demand of the task we selected the O-Span task, which places a heavy load on executive control, for example by requesting the subjects to solve two different tasks (mathematical task and memorising words). However, executive control is an umbrella term summarizing a number of cognitive processes like item manipulation, task switching, response inhibition, attention regulation etc. (e.g. Arnsten & Li, 2005; Collette & Van der Linden, 2002). The O-Span task does not allow a conclusion as to which specific executive function is important in order to make WM processes vulnerable to the influence of stress. The findings of impaired digit backward performance, however, suggest that the aspect of item manipulation is critical (or at least sufficient) in order to create a WM task which is sensitive to the impairing effects of stress. For future studies it would be preferable to use a paradigm that allows a systematically step wise manipulation of the demand on executive functions while leaving other WM task parameter unchanged.

Furthermore, in the reported study solely a male student sample was tested. However, it was repeatedly observed that men and women differs in the cortisol stress response with an additional modulating influence of menstrual cycle phase and hormonal contraception in female subjects (Kajantie & Phillips, 2006; Kirschbaum et al., 1999; Kudielka & Kirschbaum, 2005). Even though those few studies investigating a mixed sample have found no influence of sex on the effects of psychosocial stress on WM (Elzinga & Roelofs, 2005; Smeets et al., 2006), animal studies reported a stronger influence of stress on WM in female rodents (Shansky et al., 2006). Thus, further study is needed to clarify whether sex has a modulating influence on the WM performance under stress.

Another limitation of our study is that we did not include measures of sympathetic nervous system activity (e.g., heart rate, salivary alpha-amylase). However, this would have been desirable to better understand the interaction between cortisol and the sympathetic nervous system because previous studies investigating declarative long-term memory (Abercrombie et al., 2006; de Quervain et al., 2007; Kuhlmann et al., 2006b) and WM (Elzinga & Roelofs, 2005) suggested that the modulation of memory functions through cortisol enhancement require concurrent noradrenergic activity. Then again, it should be noted that the CPS stress procedure has been shown to reliably induce sympathetic activity (Lovallo, 1975; McRae et al., 2006; Velasco et al., 1997).

Finally, one limitation of the employed experimental design is the short interval between the treatment and the WM testing. In the cold water condition participants were requested to leave their arm as long as possible in ice cold water. Results showed that this induced significant higher feelings of discomfort in the stressed group. Due to the short time interval between CPS and WM measurement it seems possible, that distraction from pain

or other sensations secondary to cold-stress had further effects on the cognitive performance measurement of subjects.

In sum, we report that WM performance in the O-Span and the digit span backward task is significantly impaired after exposure to the cold pressor test. In contrast, digit span forward was not influenced by the stressor. These findings together with other recent studies (Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008) indicate that stress impairs performance in demanding working memory tasks requiring maintenance and executive processing of information. Furthermore, the fact that stronger cortisol response were associated with larger WM impairments for the O-Span and digit span task backward suggest that these stress-induced impairments in WM are at least in part brought about by specific effects of cortisol on neurons in the PFC.

### **Acknowledgement**

The contribution of DS and OTW was supported by a grant from the German Research Foundation (WO 733/6-2)

## Reference List

- 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*, 187-196.
- Andreano, J. M., Arjomandi, H., & Cahill, L. (2008). Menstrual cycle modulation of the relationship between cortisol and long-term memory. *Psychoneuroendocrinology*, *33*, 874-882.
- Arnsten, A. F. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology*, *11*, 151-162.
- Arnsten, A. F. (2000). Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine alpha-1 receptor mechanisms. *Progress in Brain Research*, *126*, 183-192.
- Arnsten, A. F. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 362-368.
- Arnsten, A. F. & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, *57*, 1377-1384.
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, *139*, 201-208.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*, 829-839.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, *56*, 851-864.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G.A.Bower (Ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baldo, J. V. & Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology*, *20*, 529-538.

- Bayliss, D. M., Jarrold, C., Gunn, D. M., & Baddeley, A. D. (2003). The complexities of complex span: explaining individual differences in working memory in children and adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*, 71-92.
- 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.
- Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning & Memory*, *10*, 270-274.
- Canavan, A. G., Passingham, R. E., Marsden, C. D., Quinn, N., Wyke, M., & Polkey, C. E. (1989). Sequence ability in parkinsonians, patients with frontal lobe lesions and patients who have undergone unilateral temporal lobectomies. *Neuropsychologia*, *27*, 787-798.
- Carrasco, G. A. & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of Pharmacology*, *463*, 235-272.
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*, 397-407.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (2<sup>nd</sup> ed.) Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 105-125.
- Conway, A. R., Kane, M. J., Bunting, M. F., Hambrick, D. Z., Wilhelm, O., & Engle, R. W. (2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin and Review*, *12*, 769-786.
- Curtiss, G., Vanderploeg, R. D., Spencer, J., & Salazar, A. M. (2001). Patterns of verbal learning and memory in traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 574-585.
- D'Esposito, M. & Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *37*, 1303-1315.



- de Quervain, D. J., Aerni, A., & Roozendaal, B. (2007). Preventive effect of beta-adrenoceptor blockade on glucocorticoid-induced memory retrieval deficits. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 967-969.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Halonen, J., & Zoladz, P. R. (2007). The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plasticity*, *2007*, 1-33.
- 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.
- Dobbs, B. M., Dobbs, A. R., & Kiss, I. (2001). Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 285-293.
- Ellis, K. A. & Nathan, P. J. (2001). The pharmacology of human working memory. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *4*, 299-313.
- Elzinga, B. M. & Roelofs, K. (2005). Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behavioral Neuroscience*, *119*, 98-103.
- Engle, R. W., Cantor, J., & Carullo, J. J. (1992). Individual differences in working memory and comprehension: a test of four hypotheses. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory & Cognition*, *18*, 972-992.
- Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research*, *133*, 66-70.
- Groeger, J. A., Field, D., & Hammond, S. M. (1999). Measuring Memory Span. *International Journal of Psychology*, *34*, 359-363.
- Grossman, R., Yehuda, R., Golier, J., McEwen, B., Harvey, P., & Maria, N. S. (2006). Cognitive effects of intravenous hydrocortisone in subjects with PTSD and healthy control subjects. *Annals New York Academy of Sciences*, *1071*, 410-421.
- Hedges, L. V. & Olkin, I. (1985). *Statistical Methods for Meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press.

- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C. et al. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *24*, 151-180.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*, 1201-1213.
- Hoffman, R. & al'Absi, M. (2004). The effect of acute stress on subsequent neuropsychological test performance (2003). *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 497-506.
- Hoshi, Y., Oda, I., Wada, Y., Ito, Y., Yutaka, Y., Oda, M. et al. (2000). Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: a study with near-infrared optical tomography. *Cognitive Brain Research*, *9*, 339-342.
- Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Science*, *10*, 152-158.
- Kajantie, E. & Phillips, D. I. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 151-178.
- 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.
- Klein, K. & Boals, A. (2001). The relationship of life event stress and working memory capacity. *Applied Cognitive Psychology*, *15*, 565-579.
- Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, *69*, 113-132.
- 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. (2005a). Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. *Neurobiology of Learning & Memory*, 83, 158-162.
- Kuhlmann, S., Piel, M., & Wolf, O. T. (2005b). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *Journal of Neuroscience*, 25, 2977-2982.
- Kuhlmann, S. & Wolf, O. T. (2006a). A non-arousing test situation abolishes the impairing effects of cortisol on delayed memory retrieval in healthy women. *Neuroscience Letters*, 399, 268-272.
- Kuhlmann, S. & Wolf, O. T. (2006b). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behavioral Neuroscience*, 120, 217-223.
- Lezak, M. D., Howleson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. (4th ed.) New York: Oxford University Press.
- Lovallo, W. (1975). The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, 12, 268-282.
- Lupien, S. J., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, 113, 420-430.
- McMorris, T., Swain, J., Smith, M., Corbett, J., Delves, S., Sale, C. et al. (2006). Heat stress, plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and cortisol, mood state and cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 61, 204-215.
- 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. *Human Psychopharmacology*, 21, 377-385.
- Meaney, M. J. & Aitken, D. H. (1985). [3H]Dexamethasone binding in rat frontal cortex. *Brain Research*, 328, 176-180.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Miyake, A. & Shah, P. (1999). *Models of Working Memory - Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. New York: Cambridge University Press.

- Muller, N. G. & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, *139*, 51-58.
- Murphy, B. L., Arnsten, A. F., Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1996). Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment. *Journal of Neuroscience*, *16*, 7768-7775.
- 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*, 133-141.
- Okuda, S., Rozenaal, B., & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A*, *101*, 853-858.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, *25*, 46-59.
- Patel, P. D., Katz, M., Karssen, A. M., & Lyons, D. M. (2008). Stress-induced changes in corticosteroid receptor expression in primate hippocampus and prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, *33*, 360-367.
- 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. *Journal of Psychiatric Research*, *34*, 383-392.
- Perlman, W. R., Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2007). Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiology of Aging*, *28*, 447-458.
- Peters, M. J., Smeets, T., Giesbrecht, T., Jelicic, M., & Merckelbach, H. (2007). Confusing action and imagination: action source monitoring in individuals with schizotypal traits. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *195*, 752-757.
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental Brain Research*, *133*, 44-54.
- Porcelli, A. J., Cruz, D., Wenberg, K., Patterson, M. D., Biswal, B. B., & Rypma, B. (2008). The effects of acute stress on human prefrontal working memory systems. *Physiology & Behavior*, *95*, 282-289.

- 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.
- Ramsay, M. C. & Reynolds, C. R. (1995). Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). *Neuropsychology Review*, *5*, 151-171.
- Redick, T. S. & Engle, R. W. (2006). Working Memory Capacity and Attention Network Test Performance. *Applied Cognitive Psychology*, *70*, 713-721.
- Repovs, G. & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, *139*, 5-21.
- Reynolds, C. R. (1997). Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *12*, 29-40.
- Richardson, J. T. (2007). Measures of short-term memory: a historical review. *Cortex*, *43*, 635-650.
- Robbins, T. W. (2005). Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *Journal of Comparative Neurology*, *493*, 140-146.
- Roosendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning & Memory*, *78*, 578-595.
- Scholz, U., La, M. R., Nater, U. M., Aberle, I., Ehlert, U., Hornung, R. et al. (2008). Go no-go performance under psychosocial stress: Beneficial effects of implementation intentions. *Neurobiology of Learning & Memory (in press)*.
- Schoofs, D., Preuss, D., & Wolf, O. T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, *33*, 643-653.
- Schwarzer, R. (1989). Meta-analysis Programs (Version 5) [Computer software]. Berlin, Germany: Freie Universität Berlin.
- Shansky, R. M., Rubinow, K., Brennan, A., & Arnsten, A. F. (2006). The effects of sex and hormonal status on restraint-stress-induced working memory impairment. *Behavioral & Brain Functions*, *7*, 8.
- Smeets, T., Jelicic, M., & Merckelbach, H. (2006). The effect of acute stress on memory depends on word valence. *International Journal of Psychophysiology*, *62*, 30-37.

- Sternberg, S. (1966). High-Speed Scanning in Human Memory. *Science*, 153, 652-654.
- Tsukiura, T., Fujii, T., Takahashi, T., Xiao, R., Inase, M., Iijima, T. et al. (2001). Neuroanatomical discrimination between manipulating and maintaining processes involved in verbal working memory; a functional MRI study. *Cognitive Brain Research*, 11, 13-21.
- Turner, M. L. & Engle, R. W. (1989). Is Working Memory Capacity Task Dependent? *Journal of Memory and Language*, 28, 127-154.
- Unsworth, N. & Engle, R. W. (2005). Individual differences in working memory capacity and learning: evidence from the serial reaction time task. *Memory & Cognition*, 33, 213-220.
- Unsworth, N. & Engle, R. W. (2007). On the division of short-term and working memory: an examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities. *Psychological Bulletin*, 133, 1038-1066.
- van Stegeren, A. H., Wolf, O. T., & Kindt, M. (2008). Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: impact of sex. *International Journal of Psychophysiology*, 69, 33-40.
- Velasco, M., Gomez, J., Blanco, M., & Rodriguez, I. (1997). The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *American Journal of Therapeutics*, 4, 34-38.
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, 18, 247-256.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3, 255-274.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R Manual: Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc. (The Psychological Corporation).
- Wolf, O. T., Convit, A., McHugh, P. F., Kandil, E., Thorn, E. L., De Santi, S. et al. (2001). Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behavioral Neuroscience*, 115, 1002-1011.

### 7. ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE

Die Fragestellungen, die im Rahmen dieser Arbeit bearbeitet wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen: In den Studie 1 und 2 sollte eine Charakterisierung der physiologischen Stressantwort, mit dem Fokus auf dem Cortisol als primäres humanes Stresshormon, auf verschiedene Leistungssituationen im universitären Kontext vorgenommen werden. Im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stand hierbei die Frage, welche Bedeutung der sozial evaluativen Komponente bei unterschiedlichen Leistungssituationen der regulären universitären Laufbahn zukommt. Um diesen Aspekt näher zu untersuchen, wurde die physiologische Stressreaktion im Rahmen von zwei Prüfungssituationen (mündlich vs. schriftlich) und einer Referatssituation erhoben. Während sich die beiden Prüfungen vorrangig in der wahrgenommenen sozialen Bedrohung unterscheiden sollten, wurde für das Referat angenommen, dass dies zwar, ähnlich wie die mündliche Prüfung, eine ausgeprägte evaluative Komponente beinhaltet, aber der Leistungsdruck im Vergleich zu beiden Prüfungen geringer ausfallen sollte. Das zweite Themengebiet, welches im Rahmen dieser Dissertationsschrift behandelt wurde, beschäftigt sich mit der Auswirkung von im Labor induzierten Stress auf die Leistung in zwei Arbeitsgedächtnisparadigmen. Als moderierende Variablen wurden hierbei zum einen die Aufgabenschwierigkeit und zum anderen die Anforderung des jeweiligen AG-Paradigmas an die zentral exekutiven Funktionen in Betracht gezogen. Bevor nun in der nachfolgenden Diskussion die Befunde aus allen vier Studien im Zusammenhang betrachtet und diskutiert werden, sollen im ersten Abschnitt dieses Kapitels zunächst die wichtigsten Ergebnisse aller vier Studien in Kürze dargestellt werden.

**Studie 1:** *“Neuroendocrine stress responses to an oral academic exam: No influence of sex, repeated participation and personality traits.”*

Das Ziel der Studie bestand darin, die endokrine Stressantwort (HHNA- und SNS-Aktivierung) männlicher und weiblicher Studenten auf eine mündliche Prüfungssituation näher zu bestimmen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Teilnehmer der ersten Prüfung bei Teilnahme an einer weiteren Prüfung, die bei dem gleichen Prüfer stattfindet, eine Habituation auf den Stressor zeigen würden. Als mögliche modulierende Variablen der Stressantwort wurden Geschlechtseffekte, vermittelt durch die Sexualhormonkonzentrationen, sowie verschiedene Persönlichkeitsmerkmale (z.B. internale Kontrollüberzeugung, Ängstlichkeit, Neurotizismus und Extraversion) in Betracht gezogen.

## ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass eine mündliche Prüfung als naturalistischer Stressor zu einer signifikanten antizipatorischen Erhöhung der sAA- und Cortisolkonzentrationen am Prüfungstag (vor dem Beginn der Prüfung) im Vergleich zum stressfreien Kontrolltag führte. Über die Prüfungsdauer von ca. 30min hinweg wurde hingegen für beide physiologischen Marker (Cortisol und sAA) nur noch ein moderater Anstieg der Konzentrationen im Speichel verzeichnet (Vergleich der prä- und post-Messungen am Prüfungstag). Bezüglich der Cortisolfreisetzung war die Beobachtung von besonderem Interesse, dass offensichtlich keine Habituation der HHNA eintrat, wenn die Probanden an einer zweiten mündlichen Prüfung bei dem gleichen Prüfer teilnahmen. Die Versuchspersonen zeigten am 2. Prüfungstag Cortisol- und sAA-Konzentrationen, die sich nicht signifikant von den Werten des 1. Prüfungstages unterschieden.

Weiterhin wurden in dieser Studie keine Hinweise auf einen Einfluss des Geschlechts oder der hormonellen Verhütung von weiblichen Probanden auf die stressinduzierten Cortisol- und sAA-Konzentrationen gefunden. Ein letzter Aspekt, der in dieser Studie untersucht wurde, war der mögliche Zusammenhang zwischen verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen und der sAA- und Cortisolreaktion am Prüfungstag. Die Ergebnisse zeigten für das SNS signifikante positive Korrelationen zwischen der sAA-Konzentration und höheren Neurotizismus- und Ängstlichkeitswerten. Für das Cortisol wurden hingegen keine Zusammenhänge mit unterschiedlichen Persönlichkeitseigenschaften festgestellt. Die berichteten Befunde sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da eine Vielzahl von Korrelationen, jedoch keine  $\alpha$ -Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt wurde.

**Studie 2:** “The stressed student: Influence of written exams and oral presentations on salivary cortisol levels in university students.”

In der zuvor geschilderten Studie wurde die physiologische Stressantwort auf eine mündliche Prüfung untersucht. Im Rahmen der zweiten Studie sollte nun in zwei weiteren Experimenten mit männlichen und weiblichen Studenten die Stressreaktion, definiert durch die Cortisolkonzentration im Speichel, als Antwort auf zwei weitere universitäre Leistungssituationen genauer untersucht werden. Als naturalistische Stressoren wurden hierzu eine schriftliche Prüfung und eine mündliche Referatssituation genutzt. Weiterhin wurde für die schriftliche Prüfungssituation der Versuch unternommen, das Einsetzen der antizipatorischen HHNA Antwort präziser zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden drei



## ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE

Speichelproben am Vortag der Prüfungs- und der Kontrollsituation erhoben (um 10:00, 16:00 und 21.00Uhr), um ein Tagesprofil des Cortisolverlaufs erstellen zu können.

Die Befunde erbrachten für das **erste Experiment** (schriftliche Prüfung) Hinweise darauf, dass die antizipatorische Reaktion der HHNA bereits am Vortag der Prüfung einsetzt, da hier schon signifikant höhere Cortisolkonzentrationen im Vergleich zum Kontrolltag gefunden wurden. Für die Cortisolantwort am Prüfungstag konnten die Daten keine eindeutigen Stresseffekte nachweisen, da die ANOVA lediglich einen Trend für den Haupteffekt Bedingung (Prüfung vs. Kontrolle) und einen Trend für die Interaktion zwischen der Bedingung und dem Messzeitpunkt (prä- vs. post-Messung) zeigte. In einer weiteren explorativen Datenanalyse mit unabhängigen *t*-Tests wurde gefunden, dass die Ergebnisse der ANOVA durch signifikant höhere Cortisolkonzentrationen der prä-Messung am Prüfungstag im Vergleich zum Kontrolltag hervorgerufen wurden. Für die post-Messungen ergaben sich zwischen den beiden Bedingungen keine Unterschiede des Cortisolniveaus.

Für das **zweite Experiment**, in dem die Stressantwort auf ein Referat als eine weitere stressinduzierende Leistungssituation im universitären Kontext untersucht wurde, zeigten die Analysen signifikant höhere Cortisolkonzentrationen sowohl unmittelbar vor als auch nach dem Referat im Vergleich zum Kontrolltag (regulärer Seminartermin ohne Referat). Ein Vergleich der Effektstärken des antizipatorischen Cortisolanstiegs für alle drei Experimente (Studie 1 & 2) erbrachte, dass die mündliche Prüfung die höchste Effektstärke vor dem Referat und der schriftlichen Prüfung aufwies. Bezüglich möglicher modulierender Variablen wurde für beide Experimente der zweiten Studie kein Einfluss der hormonellen Verhütung auf die Cortisolfreisetzung bei den weiblichen Probanden festgestellt. Aufgrund des zu geringen Anteils männlicher Probanden war eine Untersuchung von potentiellen Effekten des Geschlechts der Teilnehmer nicht möglich.

Zusammenfassend lässt sich für die **Studien 1 und 2** festhalten, dass Leistungssituationen im universitären Kontext zu einer antizipatorischen Aktivierung des Stresssystems führen. Für die mündliche Prüfung konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass die Teilnahme an der Stresssituation außerdem einen akuten Anstieg des Cortisols (und auch der sAA) verursacht. Auch für die Referatssituation wurden in der post-Messung signifikant höhere Cortisolwerte im Vergleich zum Kontrolltag, sowie ein Anstieg zwischen den prä- und post-Werten beobachtet, allerdings war dieser Anstieg nicht statistisch signifikant. Für die Klausur wurde hingegen ein Abfall der Cortisolkonzentrationen zwischen der Messung unmittelbar vor und nach der Prüfung

## ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE

festgestellt. Es wurden in beiden Studien keine eindeutigen Belege dafür gefunden, dass die Stressantwort durch Faktoren wie Geschlecht, hormonelle Verhütung oder spezifische Persönlichkeitsmerkmale zusätzlich moduliert wird. Nachdem in den ersten beiden Studien die physiologische Stressantwort im Fokus des Interesses stand, verfolgten die **Studien 3 und 4** die Zielsetzung, die Effekte der Stressreaktion auf AG-Prozesse (als eine höhere kognitive Funktion) näher zu beschreiben, und die Bedeutung der Aufgabenschwierigkeit und der Anforderungen an die exekutiven Funktionen zu untersuchen.

**Studie 3:** *“Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm.”*

Im Fokus der dritten Studie stand die Untersuchung der Auswirkungen des TSST (als psychosoziale Stresssituation) auf die AG-Leistung in einer n-back Aufgabe. Zur Untersuchung der Fragestellung wurden männliche Studenten entweder nach einer Stress- oder einer Kontrollbedingung (Placebo-TSST) in einem n-back Paradigma mit neutralen Reizen (einzelnen Ziffern) und zwei Schwierigkeitsstufen (2-back vs. 3-back) getestet. Die Variation von AG-Anforderungen erlaubte es zu untersuchen, wie sich Stress auf Durchgänge mit einer niedrigen und einer höheren Aufgabenschwierigkeit auswirkt, und ob differenzierbare Effekten des Stressors auf die AG-Prozesse auftreten.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Versuchspersonen nach der Stressinduktion signifikant längere Reaktionszeiten und weniger korrekte Antworten aufwiesen als solche Probanden, die der Kontrollgruppe zugeteilt waren. Interessanterweise ließ sich für die Stresseffekte auf das AG ein ausgeprägter zeitlicher Verlauf beobachten. So war die AG-Leistung der gestressten Probanden im Vergleich zur nicht-gestressten Kontrollgruppe nur in den ersten Blöcken signifikant beeinträchtigt. Allerdings passten sich im weiteren Verlauf der AG-Testung (Gesamtdauer ca. 15min) die Leistungen der TSST-Probanden wieder denen der Kontrollpersonen an, so dass in späteren Blöcken keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden. Darüber hinaus zeigten Korrelationsanalysen, dass die Einbußen des AG (längere Reaktionszeiten) mit den stressinduzierten Cortisolspiegelerhöhungen korreliert waren. Hingegen stand der Anstieg der sAA in keinem Zusammenhang mit der Leistung in der n-back Aufgabe. Gleiches galt für die durch den TSST/ bzw. die Kontrollsituation induzierten subjektiven Stimmungsveränderungen, die ebenfalls keine signifikanten Korrelationen mit den AG-Variablen aufwiesen.

**Studie 4:** *“Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men.”*

In der vorangegangenen Studie wurde gezeigt, dass psychosozialer Stress zu Einbußen in einer komplexen n-back Aufgabe führt (verlängerte Reaktionszeiten und weniger korrekte Antworten der Stressgruppe). Im Gegensatz zu einigen früheren Studien (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006) waren diese Effekte allerdings unabhängig von der Aufgabenschwierigkeit zu beobachten. Das Ziel der vierten Studie bestand daher darin zu überprüfen, ob Stress solche Arbeitsgedächtnisaufgaben unterschiedlich beeinflusst, die sich in ihrer Anforderung an exekutive Funktionen unterscheiden (O-Span und Zahlenspanne vorwärts und rückwärts). Zu diesem Zweck wurden männliche Studenten in beiden AG-Aufgabe getestet, nachdem sie an einer Stress- (CPT) oder an einer Kontrollsituation (Warmwasser-Bedingung) teilnahmen. Zur Messung der Stressantwort wurden drei Speichelproben zur Bestimmung des Stresshormons Cortisol erhoben.

Die Daten zeigten, dass gestresste Probanden signifikante Beeinträchtigungen in der Zahlenspanne rückwärts und der O-Span Aufgabe aufwiesen. Bei beiden Aufgaben wird davon ausgegangen, dass deren Bearbeitung exekutive Funktionen in Anspruch nimmt, da Informationen gespeichert und manipuliert werden müssen. Zusätzlich muss innerhalb des O-Span Paradigmas zwischen zwei Aufgabentypen permanent gewechselt werden. Im Gegensatz dazu wurde für die Zahlenspanne vorwärts kein Einfluss der Bedingung (CPT vs. Warmwasser-Kontrollen) beobachtet. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Paradigmen wird die Zahlenspanne vorwärts aufgrund ihrer Konzeption eher zu den klassischen KZG-Aufgaben gezählt.

Korrelationsanalysen enthüllten außerdem signifikante Zusammenhänge zwischen dem Cortisolanstieg, der O-Span und der Zahlenspanne rückwärts. Die Korrelationen wurden zusätzlich zur Analyse mit der Gesamtstichprobe auch getrennt für beide Gruppen (CPT vs. Kontrolle) berechnet. Hier zeigten sich weiterhin die zuvor berichteten signifikanten Korrelationen, allerdings ausschließlich für Probanden der Eiswasser-Bedingung. Für die Kontrollgruppe wurden hingegen keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge aufgedeckt. Für die Zahlenspanne vorwärts konnte weder für die Gesamtstichprobe, noch für die Analysen mit den separaten Gruppen eine Korrelation zwischen dem Cortisolanstieg und der AG-Leistung gefunden werden.

## ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE

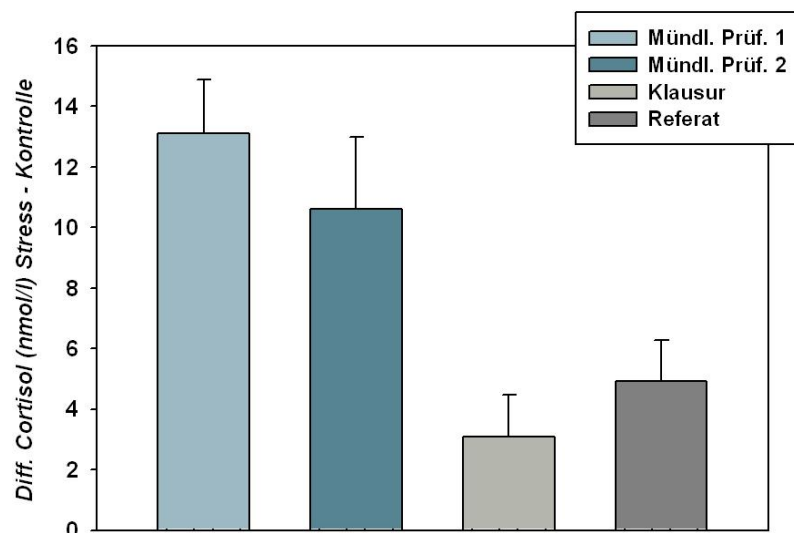
Zusammenfassend legen **Studie 3 und 4** nahe, dass Stress AG-Prozesse in komplexen Paradigmen (n-back und O-Span Aufgabe) beeinträchtigt. Die Aufgabenschwierigkeit scheint hierbei keine oder eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Interessanterweise konnten auch für die weniger komplexe Zahlenspanne rückwärts deutliche Einbußen nach der Stressinduktion festgestellt werden. Einzig die Zahlenspanne vorwärts wurde in unseren Experimenten nicht durch Stress beeinflusst. Korrelationsanalysen aus beiden Studien lassen vermuten, dass der stressinduzierte Cortisolanstieg maßgeblich an den beobachteten Effekten beteiligt ist.

## 8. GESAMTDISKUSSION UND AUSBLICK

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vier Studien im Rahmen bisheriger Forschungsbefunde diskutiert und bewertet werden. Außerdem werden sowohl für die naturalistischen Stressoren als auch für die Stresseffekte auf das AG Aussichten auf weiterführende Fragestellungen gegeben.

### 8.1 Die physiologische Stressreaktion von naturalistischen Stressoren im universitären Kontext

In den Studien 1 und 2 wurden für alle drei Typen von Stressoren (mündliche Prüfung, Klausur und Referat) antizipatorische Cortisol erhöhungen unmittelbar vor dem Beginn der jeweiligen Stresssituation festgestellt. Der antizipatorische Cortisolanstieg wird im folgenden Abschnitt als Maß für einen Vergleich der 3 Experimente beider Studien eingesetzt, da er in jedem Experiment zum gleichen Zeitpunkt (nämlich unmittelbar vor dem Einsetzen des Stressors) gemessen wurde, und daher unabhängig von der Dauer der jeweiligen Stresssituation ist. Diese variierte zwischen den Experimenten beträchtlich (Dauer 30- 150min).



**Abb. 6:** Differenz der Cortisolkonzentrationen (nmol/l) zwischen den prä-Messungen am Prüfungs-/ bzw. Referatstag und der Hormonerhebung an den entsprechenden Kontrolltagen

Betrachtet man die konkreten Konzentrationsdifferenzen zwischen den Hormonmessungen am Stresstag und solchen zur gleichen Uhrzeit am Kontrolltag (siehe Abb. 6), so fällt auf, dass sich die Werte des antizipatorischen Cortisolanstiegs für die einzelnen Stressoren deutlich voneinander unterscheiden. Der höchste antizipatorische Cortisolanstieg lässt sich in der ersten Studie vor den mündlichen Prüfungen beobachten. Hier findet man eine Erhöhung der Stresshormonkonzentration von über 100% im Vergleich zum Kontrolltag. Im Gegensatz dazu fallen die antizipatorischen Reaktionen in der Klausur- und in der Referatssituation deutlich geringer aus, wobei die Klausur tatsächlich die niedrigste Differenz zwischen der Stress- und Kontrollbedingung aufweist.

### ***Der Einfluss der sozial evaluativen Bedrohung***

Bei einer genaueren Betrachtung der Befunde lässt sich für die Resultate aus der mündlichen Prüfung und der Klausur zunächst festhalten, dass sich die empirischen Beobachtungen mit bisherigen Studienbefunden aus der Literatur decken. Während für mündliche Prüfungssituationen wiederholt signifikante antizipatorische Cortisolerhöhungen berichtet wurden (Herbert et al., 1986; Lacey et al., 2000; Martinek et al., 2003), zeigten Stressuntersuchungen für schriftliche Prüfungen deutlich heterogenere Befunde, die keine Unterschiede zur Kontrollsituation oder nur einen moderaten Cortisolanstieg beobachteten (Armario et al., 1996; Martinek et al., 2003; Ng et al., 2003). Fraglich bleibt, wodurch die unterschiedliche Höhe der HHNA Aktivierung im Vorfeld des Stressors hervorgerufen wurde. Eine Hypothese, die in der Kurzdarstellung der Studien 1 und 2 im Abschnitt 2.5 bereits genannt und im Rahmen dieser Dissertationsarbeit überprüft werden sollte, besagt, dass das Ausmaß der wahrgenommenen oder erwarteten sozial evaluativen Bedrohung maßgeblich die Höhe der Cortisolausschüttung bestimmt. Diese Vermutung wurde aus Studien mit Laborstressoren abgeleitet, die eindeutig zeigten, dass besonders solche Stressoren zu einer vermehrten Cortisolfreisetzung führen, die eine sozial evaluative Komponente besitzen (Dickerson et al., 2004a; Dickerson et al., 2008; Dickerson et al., 2004b). Auf Leistungssituationen in der Universität bezogen würde dies bedeuten, dass die Cortisolreaktion vor allem für die mündliche Prüfung und die Referatssituation stärker ausgeprägt sein sollte, als für die Klausur, da hier eine direkte Beurteilung der gezeigten Leistung durch andere Personen stattfindet. Für die schriftliche Prüfung würde man dementsprechend eine niedrigere physiologische Antwort erwarten, da hier durch die Anonymität der Situation und die fehlende direkte Evaluation die antizipierte Bedrohung des Selbstwertes geringer ausfallen sollte. Die in den Studien 1 und 2 erhobenen Befunde legen eine Bestätigung dieser Hypothese nahe. Zum einen zeigte eine Analyse der Effektstärken der drei Experimente, dass diese für die mündliche Prüfung am größten war

(große Effekte), gefolgt von den Effektstärken für das Referat (geringe bis moderate Effekte) und die Klausur (geringe Effekte). Die deskriptiven Daten ergaben für den antizipatorischen Cortisolanstieg, dass dieser vor der Klausur mit ca. 17% niedriger ausfiel als in den beiden anderen Leistungssituationen (Abb. 6). So wurde für das Referat eine Erhöhung des Cortisols um 26% und in der mündlichen Prüfung ein Anstieg von über 100% im Vergleich mit den entsprechenden Kontrollbedingungen verzeichnet.

### ***Unterschiede in der Stressantwort innerhalb der sozial evaluativen Situationen (mündliche Prüfung vs. Referat)***

Eine genauere Inspektion der Daten macht deutlich, dass auch innerhalb der sozial evaluativen Situationen (mündliche Prüfung und Referat) erhebliche Unterschiede in der HHNA Aktivierung festzustellen sind. Als Erklärung für diese Befunde können verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle gespielt haben. Auf der einen Seite ist es wahrscheinlich, dass die größere **Relevanz** der mündlichen Prüfung für das Fortkommen im Studium (Bestehen des Vordiploms), im Vergleich zu der Bedeutung der gezeigten Leistung im Referat, zu einer stärkeren Cortisolantwort beigetragen haben könnte. Ein Mechanismus hierfür könnte eine gesteigerte Furcht vor möglichen negativen Konsequenzen einer schlechten Prüfungsnote sein. Diese Vermutung würde zu Befunden passen, die zeigen, dass die antizipatorische Cortisolreaktion von Zahnmedizinstudenten für eine Prüfung, die mit einer höheren Furcht einhergeht, höher ausfällt, als die HHNA Aktivierung bei einer weniger furchtbesetzten Prüfung (Armario et al., 1996).

Weitere Faktoren, die zu den deutlich höheren Cortisolwerten in der mündlichen Prüfung im Vergleich zur Referatssituation beigetragen haben könnten, sind eine verminderte Neuheit, sowie eine wahrgenommene höhere Kontrollierbarkeit der Referatssituation. Mason konnte in seinen Studien bereits zeigen, dass neben der Bedrohung des Selbstwertes auch die Neuheit der Situation und die Wahrnehmung der eigenen Kontrolle die Höhe der Cortisolantwort wesentlich bestimmen (Mason, 1968a; Mason, 1968b). Für den Faktor **Neuheit** ist anzunehmen, dass Referatssituationen im Vergleich zu mündlichen Prüfungen deutlich häufiger im studentischen Alltag auftreten, wodurch die Neuheit dieser Situation reduziert werden sollte. Hierzu tragen sowohl Variablen wie die gewohnte Umgebung (Seminarraum) als auch eine höhere Bekanntheit mit den anderen anwesenden Personen (Kommilitonen und Seminarleiter) bei. Im Gegensatz zum Referat fanden die mündlichen Prüfungen in Studie 1 im Büro des Prüfers statt, welches im Allgemeinen nicht oder nur selten von den Studierenden vor der Prüfungssituation aufgesucht wurde. In diesen Prüfungen waren lediglich der Prüfer und dessen Beisitzer,

sowie der Prüfungskandidat anwesend. Die **wahrgenommene Kontrolle** der Situation stellt eine weitere Variable dar, die zu den Unterschieden innerhalb der beiden mündlichen Leistungssituationen beigetragen haben könnte. Für verschiedene Laborstressoren wurde bereits demonstriert, dass die wahrgenommene oder tatsächliche Kontrolle, die ein Teilnehmer über eine Situation zu haben glaubt, wesentlich zu der Höhe der SNS und HHNA Aktivierung beiträgt und diese moduliert (Abelson et al., 2008; Bollini et al., 2004; Breier et al., 1987; Pruessner et al., 2005). Während in Prüfungen zu einem hohen Ausmaß der Prüfer den Verlauf der Prüfung durch die Auswahl der gestellten Fragen bestimmt und dies zu einer eher geringen Kontrollwahrnehmung führen sollte, wird der Verlauf des Referats aktiv durch die Teilnehmer selbst gestaltet, was das Gefühl der Kontrollierbarkeit im Vergleich zur Prüfung steigern sollte.

Ein weiterer Aspekt, der ebenfalls zu der im Vorfeld des Referats niedrigeren Cortisolantwort im Vergleich zur mündlichen Prüfung beigetragen haben könnte, ist die Wahrnehmung von **sozialer Unterstützung**, die die Referenten erfahren. Während die Teilnehmer in der mündlichen Prüfung mit den Prüfern alleine in einem Raum waren und so keine emotionale Unterstützung durch andere erhielten, waren in der Referatssituation sowohl andere Seminarteilnehmer als auch weitere Referenten anwesend. Studien lassen vermuten, dass die Anwesenheit einer anderen Person, die als sozial unterstützend wahrgenommen wird, zu einer Reduktion der Stressreaktion führt. Ein Effekt der sozialen Unterstützung auf die Höhe der SNS- und HHNA-Aktivierung wurde sowohl für akute als auch chronische Stressoren beobachtet (Heinrichs et al., 2003; Lepore et al., 1993; McEwen, 2007). In einer Studie von Heinrichs et al. (2003), die den TSST als psychosozialen Stressor einsetzten, wurden männliche Probanden zwei Bedingungen zugeteilt. Beiden Gruppen wurden 10 Minuten vor dem Beginn des Stressors die Instruktionen für den TSST durch den Versuchsleiter erläutert (Vorstellungsgespräch mit einer freien Rede vor einem Gremium). Die Anweisungen bekamen die Teilnehmer im TSST-Raum, in dem bereits das Gremium und eine Videokamera zu sehen waren. Im Anschluss daran bereiteten sich die Versuchspersonen in einem anderen Raum auf die bevorstehende Situation vor (Antizipationsphase). Die Probanden der ersten Gruppe erhielten hierbei die Unterstützung ihres besten Freundes/ der besten Freundin, die sich im gleichen Raum aufhalten durfte. In der zweiten Gruppe waren die Versuchsteilnehmer alleine im Vorbereitungsraum und bekamen keinen Zuspruch durch eine andere Person. Die Ergebnisse zeigten signifikant geringere Cortisol- und Ängstlichkeitswerte für solche Teilnehmer, bei denen eine Bezugsperson anwesend war, im Vergleich zu Probanden, die die Vorbereitungszeit alleine absolvierten.



Ein verwandtes Phänomen zur sozialen Unterstützung ist die Beobachtung, dass eine höhere Stressantwort dann auftritt, wenn der **Fokus der sozialen Bewertung** auf einer Einzelperson liegt, während bei der Leistungsevaluation einer Gruppe von Leuten die einzelnen Gruppenmitglieder geringere Cortisolwerte aufwiesen als Einzelpersonen. Dieses Ergebnis zeigte sich in einer Studie, die die Cortisolausschüttung vor und nach dem Auftritt bei einem Tanzturnier erhob. Hierbei wurde festgestellt, dass die Cortisolkonzentrationen für die Tänzer einer Formationsgruppe (16 Personen) geringer ausfielen, als die Werte eines Einzelpaares (Rohleder et al., 2007). Die Autoren vermuten, dass die wahrgenommene Bedrohung des eigenen Selbstwertes abnimmt, je weniger man selbst als Person im Mittelpunkt der Beurteilung steht. Für die Teilnehmer der Referatssituation könnten beide Effekte greifen. Da die Referate bis auf wenige Ausnahmen nicht alleine, sondern in Gruppen von mehreren Personen gehalten wurden, könnte dies zu der Wahrnehmung einer gegenseitigen sozialen Unterstützung der Referenten führen. Zum anderen ist anzunehmen, dass das Wissen darüber, dass man nicht als Einzelperson im Fokus der Beurteilung steht, die wahrgenommene Selbstwertbedrohung deutlich verringert hat. Dies trifft auf Prüfungskandidaten in der mündlichen Prüfung nicht zu. Diese waren in der Prüfungssituation stets alleine mit den Prüfern, so dass sie alleine in dieser Situation beurteilt wurden und auch keine soziale Unterstützung durch andere Personen stattfand.

Insgesamt legen die Befunde aus den Studien 1 und 2 nahe, dass das Ausmaß der sozial evaluativen Kontrolle einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der Cortisolfreisetzung bei naturalistischen Stressoren nimmt. Allerdings scheinen innerhalb der sozial evaluierten Situationen weitere Variablen (z.B. die Relevanz der Situation für die universitäre Laufbahn, Neuheit, soziale Unterstützung) die HHNA Aktivierung zu modulieren. Für ein besseres Verständnis erscheinen weitere Untersuchungen mit einer systematischen Kontrolle dieser Einflüsse (soweit dies praktisch umsetzbar ist) wünschenswert.

### **8.2 Unterschiede zwischen Laborstressoren und naturalistischen Stressoren**

Abschließend bleibt bezüglich der naturalistischen Stressoren die Frage offen, ob und in wie weit sich die physiologische Stressantwort der naturalistischen Stressoren und die Reaktion der HHNA auf Laborstressoren vergleichen lässt. Hier sind besonders die Unterschiede zu den psychosozialen Stressoren wie dem TSST von Interesse, da diese die größte Vergleichbarkeit zu den Leistungssituationen im universitären Kontext aufweisen. Der Aspekt der Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den

Stressorengruppen wurde in der Literatur wiederholt kontrovers diskutiert (Cohen et al., 2003; Kamarck et al., 2003; van Eck et al., 1996). Betrachtet man die Ergebnisse aus den vorangegangenen drei Experimenten, so werden Unterschiede in der physiologischen Reaktion auf psychosoziale Laborstressoren und Leistungssituationen im universitären Kontext deutlich. Einige dieser Unterschiede und deren mögliche Ursachen sollen im Folgenden kurz dargestellt und diskutiert werden.

### ***Die Habituation der Stressantwort***

Ein wichtiger Befund der ersten Studie beinhaltete die Feststellung, dass bei einer wiederholten Teilnahme an einer mündlichen Prüfung bei dem gleichen Prüfer keine Habituation der HHNA und des SNS zu beobachten war. In beiden Prüfungen wurden unvermindert hohe Cortisol- und sAA-Konzentrationen vor dem Beginn der Prüfung beobachtet. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren naturalistischen Stressstudien, die ebenfalls keine Habituationseffekte bei einer wiederholten Darbietung des Stressors fanden (Deinzer et al., 1997; Rohleder et al., 2007; Schedlowski et al., 1992). So wurde z.B. von Rohleder et al. (2007) eine gleichbleibend hohe Ausschüttung des Cortisols bei Turniertänzern in aufeinanderfolgenden Turnieren berichtet (Rohleder et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für die antizipatorischen Cortisolwerte von zwei aufeinanderfolgenden Fallschirmsprüngen, an denen sowohl erfahrene Springer als auch Anfängern teilnahmen (Deinzer et al., 1997; Schedlowski et al., 1992). Die Ergebnislage steht bezüglich der Cortisolantwort jedoch im Widerspruch zu Laboruntersuchungen, die den TSST einsetzen. Während für die SNS- Aktivierung festgestellt wurde, dass diese auch in Laborstudien bei jedem Auftreten des Stressors eine vergleichbar hohe Reaktion zeigte (keine Habituationseffekte) (Gerra et al., 2001; Schommer et al., 2003), so wurde für das Cortisol im Allgemeinen eine nachlassende Reaktivität der HHNA berichtet (Kirschbaum et al., 1995b; Schommer et al., 2003). In einer dieser Studien nahmen 20 männliche Versuchspersonen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen am TSST teil. Bei 65% der Gesamtstichprobe wurde bereits für die 2. Teilnahme am TSST eine deutlich verminderte Cortisolantwort berichtet (Kirschbaum et al., 1995b). Zu ähnlichen Befunden kam eine Studie von Schommer et al. (Schommer et al., 2003) mit einer gemischten Stichprobe männlicher und weiblicher Teilnehmer. Für die Gruppe von Versuchspersonen, die eine konsistent hohe Stressantwort aufwies, zeigten die Ergebnisse ein spezifisches Persönlichkeitsmuster, das mit einem verringerten Selbstwertgefühl und einem insgesamt negativen Selbstkonzept einherging (Kirschbaum et al., 1995b).

Wichtige Variablen, die die Habituation der HHNA bei dem TSST begünstigen könnten, sind die **zunehmende Vertrautheit** mit der Situation und die **fehlenden Konsequenzen** für die eigene Person. Der unerwartete und überraschende Verlauf der Situation spielt (neben der sozial evaluativen Komponente) eine entscheidende Rolle. Zwar wird den Probanden während der Rekrutierung angekündigt, dass sie eine freie Rede vor einem kleinen Gremium halten sollen, jedoch rechnen die Versuchspersonen nach eigener Aussage nicht mit dem reservierten Verhalten der Gremiumsmitglieder. Während in der Interaktion mit anderen normalerweise eine verbale und non-verbale Rückmeldung auf das eigene Verhalten erfolgt, bleibt diese im TSST aus. Dies entspricht nicht den Erwartungen der Teilnehmer und führt zu einem wahrgenommenen Kontrollverlust über den Verlauf der Situation, da die Versuchspersonen erfahren, dass sie mit dem eigenen Verhalten keinen Einfluss auf die Situation nehmen können (Mason, 1968a; Mason, 1968b). Bei einer wiederholten Teilnahme am TSST bleibt der Interaktionsstil des Gremiums zwar unverändert, jedoch ist dies für die Probanden nicht mehr überraschend und damit auch weniger bedrohlich, was die Cortisolantwort reduziert (Gerra et al., 2001). Die zweite Variable ist eng mit der Bedeutung der Situation für wichtige selbstwertrelevante Ziele verknüpft. Ein Merkmal von Laborstressoren, das bereits an früherer Stelle erläutert wurde, ist das Fehlen von Konsequenzen für die Teilnehmer. Zwar führt der TSST zu einer Verschlechterung der Stimmungslage (Schoofs et al., 2008b) und zu einer erhöhten Wahrnehmung von selbstbezogenen Kognitionen wie Scham (Dickerson et al., 2004a; Dickerson et al., 2008), jedoch hat eine (vermeintlich) schlechte Leistung keine Konsequenzen für wichtige Ziele der Versuchsperson (z.B. gute Abschlussnoten im Studium). Die gleichbleibend hohe Cortisoreaktion bei einem Teil der Probandengruppe würde insofern in dieses Bild passen, dass für Versuchspersonen mit einem negativen Selbstbild und dem damit einhergehenden geringen Selbstwert die Beurteilung durch andere Personen selbst dann bedeutungsvoll ist, wenn diese keine Konsequenzen für die eigene Person beinhaltet (z.B. im Sinne einer schlechten Note). Dementsprechend wird für diese Probanden der TSST bei jeder Teilnahme erneut als Bedrohung wahrgenommen (Kirschbaum et al., 1995b).

Das Merkmal der zunehmenden Vertrautheit mit der Situation, welches beim TSST offensichtlich zu den Habituationseffekten beigetragen hat, scheint für Leistungssituationen nicht ausschlaggebend zu sein. Im Gegensatz zum TSST, dessen Inhalt und Ablauf die Versuchspersonen vor ihrer ersten Teilnahme nicht kennen (hierbei handelt es sich um eine Teilnahmevoraussetzung), sind die Probanden mit den wesentlichen situativen Merkmalen von Referaten und Prüfungen durch vorangegangene Erfahrungen durchaus vertraut. Selbst in unserer ersten Studie, in der sich beide

Prüfungen maximal entsprochen haben und dementsprechend eine hohe Vertrautheit vorgelegen haben sollte (identischer Prüfer, gleicher Prüfungsraum, usw.), zeigten die Studenten bei der zweiten Prüfung statistisch unveränderte Cortisolausschüttungen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Erfahrung der ersten Prüfung als aversiv wahrgenommen wurden, allerdings legt der Notendurchschnitt dieser Prüfung diese Erklärung nicht nahe, da die Durchschnittsnote hier „sehr gut“ war. Dementsprechend scheinen im Fall der Leistungssituationen ausbleibende Habituationseffekte im Besonderen durch die Bedeutung der jeweiligen Situation für selbstwertrelevante persönliche Ziele verursacht zu werden. Im Unterschied zu den Laborstressoren führt eine schlechte Leistungsbeurteilung in Prüfungen oder Referaten zu ernstzunehmenden und möglicherweise überdauernden Konsequenzen (z.B. Nicht-Bestehen des Vordiploms, kein Leistungsschein im Seminar, schlechte Turnierplatzierung usw.). Diese antizipierten negativen Konsequenzen sind ihrerseits hoch relevant für den eigenen Selbstwert, so dass sich die wahrgenommene Bedrohung bei naturalistischen Stressoren wahrscheinlich nicht oder nur gering verändert (Rohleder et al., 2007).

Offen blieb bisher die Frage, warum sich die unterschiedlichen Merkmale der Stressoren nicht auch auf die Reaktivität des SNS auswirken. Hier wird jedoch, im Unterschied zur HHNA, sowohl bei den naturalistischen Stressoren als auch bei den Laborstressoren im Allgemeinen keine Habituation entwickelt (Gerra et al., 2001; Schommer et al., 2003; Schoofs et al., 2008a). In der Arbeit von Gerra et al. (2001) wird die Hypothese geäußert, dass das SNS und die HHNA zwei unterschiedliche Strategien des Körpers darstellen, um mit Herausforderungen oder Bedrohungen umzugehen. Das SNS initiiert hierbei eine eher unspezifische Antwort, die bei jeder Form eines stressvollen Ereignisses zu einer erhöhten Handlungsbereitschaft des Organismus führt. Die HHNA wird vor allem in den Fällen einer konkret wahrgenommenen Bedrohung aktiviert und dient der Aktivierung von Abwehr- oder Verteidigungsmechanismen. Die Hypothese ist konsistent mit den gerade erläuterten spezifischen Merkmalen der Stressoren. Während die HHNA-Aktivierung beim TSST durch eine Abnahme der Neuheit und der damit einhergehenden verminderten Bedrohung reduziert wird, bleibt die Cortisolausschüttung bei Prüfungen konstant hoch, da diese Situationen bei jedem Auftreten mit selbstwertrelevanten Konsequenzen assoziiert sind.

### ***Die antizipatorische Stressreaktion***

Neben einem Unterschied im Habituationmuster fällt auf, dass sich Laborstressoren und naturalistische Stressoren ebenfalls in der antizipatorischen Stressantwort voneinander unterscheiden. Wie bereits dargestellt wurde, wurde für die Laborstressoren im

Allgemeines kein Anstieg des Cortisols (Kuhlmann et al., 2005b; Schoofs et al., 2008b) oder der sAA (Het et al., 2009; Rohleder et al., 2006) vor dem Beginn der Stresssituation beobachtet. Die Stressreaktion setzte hier vor allem als akute Reaktion auf den Stressor ein. Im Unterschied hierzu berichteten Studien mit naturalistischen Stressoren wiederholt eine antizipatorische Aktivierungen des SNS (Bosch et al., 1996; Herbert et al., 1986) und der HHNA (Herbert et al., 1986; Lacey et al., 2000; Martinek et al., 2003; Rohleder et al., 2007). Konzentrationsvergleiche des Cortisols vor und nach der Darbietung von Stressoren erbrachten hingegen inkonsistente Ergebnisse mit weiteren Anstiegen oder Rückgängen der Cortisolwerte (Ng et al., 2003; Schoofs et al., 2008a). Allerdings spielt für diese Beobachtung vermutlich die Dauer des Stressors eine kritische Rolle.

Ein wichtiger Aspekt, der den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der physiologischen Stressreaktion bei psychosozialen und naturalistischen Stressoren erklären könnte, ist der **Zeitpunkt, zu dem eine mögliche Bedrohung durch die bevorstehende Situation realisiert wird**. Prüfungen und Referate werden lange im Voraus angekündigt und die Teilnehmer sind bereits durch Erfahrungen im schulischen und universitären Kontext mit den Situationen (und vor allem den Folgen) einer schlechten Leistung vertraut. Dementsprechend ist es in diesem Fall nicht überraschend, dass bereits vor dem Beginn der Situation eine mögliche Bedrohung wahrgenommen wird, sich der Organismus im Vorfeld auf die bevorstehenden Anforderungen einstellt und eine Aktivierung der Ressourcen durch die Ausschüttung der Katecholamine und GC initiiert. Für die HHNA wurde dies sowohl in einer Studie von Rohleder et al. (2007) als auch in unserer zweiten Studie gezeigt. Während in der Turnierstudie von Rohleder et al. (2007) bei den Tänzern schon mehrere Stunden vor Turnierbeginn erhöhte Cortisolwerte messbar waren, wurde in unserer Studie sogar bereits am Vortag der Klausur eine Aktivierung der HHNA festgestellt.

Im Unterschied hierzu werden für die TSST-Versuche, aufgrund der erläuterten Habituationseffekte, nur solche Probanden rekrutiert, die das Verfahren nicht kennen. Dies schließt ein, dass zwar der Versuchsablauf und die wesentlichen Versuchselemente im Vorfeld bekannt sind (freie Rede vor einem kleinen Gremium, Aufzeichnung durch eine Videokamera), jedoch ist für die Probanden die konkrete Gestaltung der freien Redesituation überraschend und entspricht nicht ihren Erwartungen. Die eigentliche Herausforderung des Verfahrens (reserviertes Gremium, Darstellung der persönlichen Eignung, anspruchsvolle Kopfrechenaufgabe) wird für die Teilnehmer erst zu dem Zeitpunkt deutlich, wenn sie zur Instruktion in den Raum mit dem Gremium geführt werden und dort die anstehenden Aufgaben vorgestellt werden (Kirschbaum et al., 1993). Einen

Hinweis darauf, dass bei einer ausreichend langen Antizipationsphase auch psychosoziale Laborstressoren (TSST oder ähnliche sozial evaluative Situationen) eine vorbereitende Aktivierung der Stressachsen auslösen, liefern zwei Studien (Kirschbaum et al., 1992; Starcke et al., 2008). In der ersten Studie (Starcke et al., 2008) erhielten die Probanden nach dem Eintreffen im Labor die Information, dass sie im Rahmen der Testung zuerst eine Reihe von kognitiven Tests und im Anschluss daran eine freie Rede vor einem Gremium absolvieren sollten. Während der Rede sollten die Probanden eine Einschätzung ihrer individuellen kognitiven Fähigkeiten abgeben. Allerdings wurde den Teilnehmern vom Versuchsleiter ebenfalls angekündigt, dass das Gremium die Einschätzung der genannten Fähigkeiten des Teilnehmers mit der tatsächlichen Leistung in den kognitiven Tests abgleichen und zu eventuellen Abweichungen Fragen stellen würde. Nach der Instruktion wurden zu mehreren Messzeitpunkten Cortisol- und sAA-Werte gemessen. Die Befunde zeigten einen Anstieg sowohl der Cortisol- als auch der sAA-Konzentrationen für die Messungen 15min und 30min nach der Ankündigung durch den Versuchsleiter. Allerdings muss einschränkend festgehalten werden, dass für das Cortisol die Unterschiede zur Kontrollgruppe lediglich deskriptiv zu beobachten waren. In der zweiten Studie wurde ein ähnliches Versuchsdesign verwendet, bei dem die Ankündigung des TSST zu einem deutlich früheren Zeitpunkt erfolgte (und die Stresssituation tatsächlich nicht stattfand), und im Anschluss an die Instruktionen zu mehreren Messzeitpunkten ein Anstieg der Cortisolwerte verzeichnet wurde, der jedoch nur für die männlichen Probanden der Stichprobe zu beobachten war (Kirschbaum et al., 1992).

Ein letzter Aspekt, der zu den verschiedenen Reaktionsmustern der Stressorgruppen beitragen könnte, ist die individuelle Bedeutung und die damit verbundenen Konsequenzen der jeweiligen Situation. Es wurde bereits im Rahmen der Habituationseffekte ausführlich erläutert, dass die naturalistischen Stressoren (verglichen mit den Laborstressoren) die höhere **Relevanz** für die Teilnehmer besitzen. Damit erscheint es sowohl plausibel als auch physiologisch funktional, dass eine antizipatorische Reaktion nur bei solchen Situationen aufgebaut wird, die vom Organismus als bedeutsam wahrgenommen werden. Ein Hinweis darauf, dass durch eine höhere Relevanz auch bei Laborstressoren eine antizipatorische Reaktion der HHNA ausgelöst wird, liefert eine Studie, die die Cortisolwerte von sozial phobischen Patienten und von nicht-phobischen Kontrollprobanden mehrfach vor einer angekündigten freien Redesituation erfasste. Hier zeigte ein Teil der phobischen Patienten bereits zu Beginn der Untersuchung (30min vor dem Beginn der freien Redesituation) sowie zu zwei weiteren Messzeitpunkten vor dem Einsetzen des Stressors signifikant höhere Cortisolwerte als die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse waren jedoch nicht darauf zurückzuführen, dass sich die Patienten prinzipiell

in ihren basalen Cortisolwerten von den Kontrollen unterschieden. Dies wurde in einer zweiten Bedingung deutlich, in der die Patientengruppe im Vorfeld keine höheren Cortisolwerte aufwies, wenn sie (anstatt an einer freien Redesituation) an einer physiologischen Stressinduktion (Fahren auf dem Ergometer) teilnahm.

Zusammenfassend lässt sich für die Leistungssituationen im universitären Kontext festhalten, dass für die Höhe der physiologischen Reaktion eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle zu spielen scheint. Im Rahmen der vorangegangenen Diskussion konnte lediglich eine Auswahl möglicher Faktoren wie die wahrgenommene sozial evaluative Bedrohung, die Relevanz der Situation, die damit einhergehenden antizipierten Konsequenzen und die Neuheit der Situation vorgestellt und besprochen werden. Die Befunde sind nicht nur im Rahmen einer Vergleichbarkeit innerhalb der naturalistischen Stressoren erläutert worden, sondern ebenfalls in Bezug auf eine Übertragbarkeit der Befunde aus Studien mit unterschiedlichen Stressorgruppen (naturalistische Stressoren vs. Laborstressoren). Bei diesem Vergleich ist jedoch einschränkend anzumerken, dass sich die Studien untereinander ebenfalls in einer Vielzahl von weiteren Merkmalen, z.B. dem Geschlecht der Stichprobe, der Tageszeit der Messung oder dem Untersuchungskontext zum Teil deutlich voneinander unterscheiden haben.

### **8.3 Ausblick: naturalistische Stressoren**

Im Rahmen weiterer Forschungsvorhaben erscheint es wünschenswert, eine identische Stichprobe von Probanden sowohl in einem oder mehreren naturalistischen Stresssituationen (z.B. mündliche Prüfung und Referat), als auch im TSST als psychosozialen Laborstressor zu untersuchen. Dieses Vorgehen würde eine höhere Kontrolle der interindividuellen Unterschiede zwischen den Probanden erlauben, da mögliche Einflüsse des Geschlechts und bestimmter Persönlichkeitsvariablen über die Stressoren hinweg konstant gehalten werden würde. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits in einigen Studien verwendet (z.B. (van Doornen & van Blokland, 1992; van Eck et al., 1996), jedoch unterschieden sich die eingesetzten Laborstressoren in den Eigenschaften zum Teil deutlich von den naturalistischen Stresssituationen. So wählten van Doornen und Blokland (1992) im Labor den CPT (wie bereits erläutert ein eher physiologischer Stressor) und untersuchten als naturalistische Stresssituation eine Disputation zum Abschluss der Promotion. In einer weiteren Studie (van Eck et al., 1996) wurden die Cortisolantworten von Probanden als Reaktion auf eine standardisierte freie Redesituation im Labor und als Reaktion auf alltägliche stressvolle Ereignisse an fünf

aufeinanderfolgenden Tagen gemessen. Während der Laborstressor hier ein akutes und zeitlich abgrenzbares Ereignis darstellt, sind alltägliche Stresserlebnisse nur schwer voneinander abgrenzbar und erlauben kaum Aussagen über akute Reaktionen auf ein tatsächliches Stressereignis. In einer vergleichenden Studie sollte daher darauf geachtet werden, eine möglichst hohe Passung zwischen den verschiedenen Stressoren zu erreichen. Weiterhin sollten für den hier vorgeschlagenen Ansatz sowohl Maße der HHNA- als auch der SNS-Aktivierung gemessen werden, da bisher gerade für die naturalistischen Stressoren wenige Studien vorliegen, die beide physiologischen Marker gemeinsam gemessen haben (Khaksari et al., 2005; Schoofs et al., 2008a; Spangler, 1997). Da bisherige Befunde nahelegen, dass das SNS und die HHNA unterschiedliche Strategien des Organismus widerspiegeln, um mit einer anstehenden Bedrohung umzugehen (Gerra et al., 2001), wären beide Marker von hohem Interesse. Abschließend sollte darüber nachgedacht werden, den TSST in seinen Charakteristika an die naturalistischen Leistungssituationen anzugleichen. Zwei wesentliche Aspekte, die bereits im Rahmen der Diskussion dargestellt wurden, wären eine Verlängerung der Antizipationsphase, sowie eine Erhöhung der Relevanz der Situation. Die längere Antizipationsphase könnte leicht umgesetzt werden, indem die Probanden bereits am Vortag zu Testungen in das Labor eingeladen werden und ihnen bei dieser Gelegenheit bereits der TSST und das Gremium vorgestellt wird. Die Manipulation der Bedeutung ist ein schwierigeres Unterfangen, da es sich bei dem TSST nach wie vor um einen Laborstressor ohne tatsächliche Konsequenzen handelt. Eine Möglichkeit könnte vielleicht darin bestehen in Anlehnung an Starcke et al. (Starcke et al., 2008) den Leistungsdruck der Situation zu erhöhen, in dem der Versuchsleiter ankündigt, dass am Ende des Versuchs die Probanden in Anwesenheit des Versuchsleiters durch das Gremium eine ausführliche Rückmeldung über die eigene Leistung erhalten (dies wird natürlich nicht ausgeführt). Mit dieser Manipulation wäre der TSST den Leistungssituationen ähnlicher, da ja auch in den mündlichen Prüfungen eine direkte Einschätzung der Leistung erfolgt (Lacey et al., 2000; Schoofs et al., 2008a).

### **8.4 Die Auswirkungen von Stress auf das AG**

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten die Befunde der eigenen Arbeiten und Ergebnisse aus weiteren Studien zur physiologischen Stressantwort der naturalistischen Stressoren diskutiert wurden, sollen im folgenden Abschnitt vor allem die Auswirkungen von Stress auf das AG betrachtet werden. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift ist im Besonderen der Frage nachgegangen worden, ob sich Stress auf das AG auswirkt und in welchem Zusammenhang mögliche Stresseffekte mit der



Aufgabenschwierigkeit oder den Anforderungen an exekutive Funktionen stehen. Die Ergebnisse aus beiden empirischen Studien (Studien 3 und 4) zeigten für die gestressten Probanden Einbußen in der AG-Leistung in drei unterschiedlichen Paradigmen (n-back, O-Span und Zahlenspanne rückwärts). Diese Leistungsver schlechterungen im Vergleich zu den Kontrollprobanden betrafen sowohl komplexe AG-Aufgaben wie die n-back und die O-Span Aufgabe als auch die weniger komplexe Zahlenspanne rückwärts. Einzig für die Zahlenspanne vorwärts wurden keine Einflüsse des Stressors gefunden. Darüber hinaus wurden in beiden Untersuchungen korrelative Zusammenhänge zwischen dem Anstieg des Cortisols und den kognitiven Leistungsmaßen wie der Reaktionsgeschwindigkeit und der Anzahl der korrekten Antworten beobachtet. In den folgenden beiden Abschnitten soll auf mögliche Mechanismen eingegangen werden, die Effekte von Stress auf das AG hervorgerufen haben könnten. Im Anschluss daran wird abschließend die Bedeutung der Aufgabenschwierigkeit und der Anforderung an die exekutiven Funktionen diskutiert.

### ***Psychologische Stresseffekte***

Die Induktion von Stress (durch Verfahren wie dem TSST oder CPT) bewirkt im Organismus sowohl physiologische als auch psychologische Veränderungen, die sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Probanden auswirken könnten. In den Erläuterungen zu den verschiedenen Induktionsmethoden (Abschnitt 2.3.1) wurden vor allem die physiologischen Auswirkungen der unterschiedlichen Stressoren dargestellt. Diese zeigen sich in einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol, A und NA und dienen der Anpassung des Individuums an neue und/ oder bedrohliche Lebensereignisse (de Kloet et al., 2005). Auf der anderen Seite zeigen Versuchspersonen nach Stressinduktion nicht nur eine erhöhte Aktivität der beiden Stressachsen, sondern es werden durch Verfahren wie dem TSST und CPT ebenfalls Veränderungen von psychologischen Variablen wie dem **subjektiven Stressempfinden** und der **subjektiv berichteten Stimmungslage** induziert. So beobachteten Studien wiederholt, dass nach der Teilnahme am TSST oder CPT von den Probanden höhere negative Stimmungswerte und ein subjektiv erhöhtes Stressniveau berichtet wurden (Buchanan et al., 2006; Het & Wolf, 2007; Kuhlmann et al., 2005b; McRae et al., 2006). Die Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen aus Studie 3, in der die Probanden einen TSST-induzierten signifikanten Anstieg der negativen Stimmung zeigten. In Studie 4 wurden für den CPT keine Stimmungsdaten erhoben, jedoch erfasste eine Skala das subjektive Unbehagen vor und nach der Stressinduktionsmethode (Eis- vs. Warmwasserbedingung). Hier gaben die Probanden der Stressgruppe (im Gegensatz zu Teilnehmern der Kontrollgruppe) signifikant höhere Werte für subjektives Unbehagen an. Eine Studie, die die Einflüsse beider Stressoren auf das subjektive Stressempfinden und

die Stimmung miteinander verglichen hat, zeigte höhere Werte auf beiden Skalen (mehr negative Stimmung & ein höheres Stressempfinden) für die Teilnehmer des TSST im Vergleich zum CPT (McRae et al., 2006).

Bezüglich der Untersuchung eines potentiellen Effektes der veränderten Stimmungslage auf die AG-Leistung wurde in verschiedenen Studien mit der Induktion von negativer Stimmung gearbeitet (Gray et al., 2002; Schneider et al., 2006). Befunde aus diesen Studien legen nahe, dass eine negative Stimmungsinduktion tatsächlich zu Beeinträchtigungen der AG-Leistung führt (Gray et al., 2002; Schneider et al., 2006). So wurden in einer experimentellen Studie Probanden durch die Darbietung unangenehmer olfaktorischer Reize in eine schlechte Stimmung versetzt (Schneider et al., 2006). Während der Darbietung der negativen Gerüche sollten die Probanden eine n-back Aufgabe mit neutralen Reizen bearbeiten. Tatsächlich zeigten die Versuchspersonen in der Bedingung der negativen Stimmungsinduktion (im Vergleich zu einer neutralen Stimmungsbedingung) längere Reaktionszeiten und weniger korrekte Antworten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie berichtet, die das AG von Probanden nach der Darbietung emotional negativer Filme überprüfte (Gray et al., 2002). Auch hier wurden AG-Einbußen nach negativer Stimmungsinduktion festgestellt. Einschränkend muss hier jedoch beachtet werden, dass Versuchspersonen, die einen negativen Film gesehen hatten, nur für eine verbale AG-Aufgabe Leistungsverschlechterungen zeigten, während die Probanden in einer räumlichen AG-Aufgabe sogar weniger Fehler machten. Studien lassen vermuten, dass die Effekte der Verarbeitung von emotional negativen Reizen auf das AG durch eine Interaktion des orbitofrontalen Cortex (OFC) mit dem DLPFC vermittelt werden (Perlstein et al., 2002). Allerdings ist anzunehmen, dass die negative Stimmung selbst keinen Einfluss auf die HHNA oder das SNS nimmt, da in verschiedenen Studien keine Cortisol- oder sAA-Veränderungen durch die Induktion von negativer Stimmung beobachtet wurden (Clark et al., 2001; Nater et al., 2006a).

In einer weiteren Hypothese bezüglich eines Zusammenhangs von negativer Stimmung und kognitiver Leistungsfähigkeit wird angenommen, dass das Erleben der Stressoren (und hier vor allem des TSST) zu einem vermehrten Auftreten von **aufgabenirrelevanten intrusiven Gedanken** und Sorgen führt. Diese dysfunktionalen Gedanken (z.B. über die Beurteilung durch das Gremium oder die Unzufriedenheit mit der eigenen individuellen Leistung) könnten ihrerseits kognitive Kapazitäten binden, die dann für die Bearbeitung der AG-Aufgabe nicht mehr zur Verfügung stehen. Ein Hinweis darauf, dass dysfunktionale Kognitionen tatsächlich die Leistung in einer kognitiven Aufgabe beeinträchtigen können, wurde von Brewin und Smart (2005) erbracht, die bessere

Leistungen in einem O-Span Paradigma bei solchen Probanden beobachtet, die effektiver persönlich relevante, intrusive Gedanken unterdrücken konnten. Allerdings spricht gegen diesen Mechanismus, als Ursache für die AG-Verschlechterungen der gestressten Probanden in den Studien 3 und 4, die Beobachtung, dass auch Versuchspersonen in der CPT-Bedingung signifikante Einbußen der AG-Leistung zeigten. Im Unterschied zum TSST, der Stress vor allem durch die psychosoziale Komponente auslöst (Bedrohung des Selbstwertes; Dickerson et al., 2004b), geht man beim CPT davon aus, dass eine erhöhte Aktivität der Stressachsen vor allem durch die physikalischen Reizeigenschaften des Stressors (Aktivierung der Thermorezeptoren und Nozizeptoren) hervorgerufen wird (Lovallo, 1975; Velasco et al., 1997). Allerdings sollte in diesem Zusammenhang kritisch angemerkt werden, dass es sich auch beim CPT nicht um einen „rein“ physiologischen Stressor handelt. So befand sich während der Experimentalphase, in der die Probanden die Hand in Eis- oder Warmwasser tauchen sollten, der Versuchsleiter im gleichen Raum wie die Versuchspersonen. Weiterhin wurde vom Versuchsleiter die Zeit gemessen und notiert, die der Arm der Versuchsteilnehmer im Wasser verblieb. Es ist dementsprechend nicht auszuschließen, dass die Beobachtung durch den Versuchsleiter für die Probanden ebenfalls eine sozial evaluative Komponente darstellen könnte.

Ein weiterer Hinweis, dass psychologische Effekte zumindest nicht primär zur Erklärung der Auswirkungen von Stress auf das AG herangezogen werden können, liefert eine weitere Betrachtung der Ergebnisse der dritten Studie. Hier zeigten die statistischen Analysen keinen Einfluss der veränderten Stimmungslage (mehr negative Stimmung nach dem TSST) auf die AG-Leistung. Während die Höhe des Cortisolanstiegs sowohl in Studie 3 als auch in Studie 4 signifikante Korrelationen mit den AG-Leistungsmaßen aufwies, wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Stimmung der Probanden und dem AG gefunden. In Ergänzung zu den Befunden aus den eigenen Arbeiten legen auch die Befunde aus pharmakologischen Studien nahe, dass das Cortisol eine entscheidende Rolle für die Stresseffekte auf das AG spielt. Obwohl eine pharmakologische Manipulation der Stressachsen keinen Einfluss auf die subjektive Stimmungslage der Probanden hat (Kuhlmann et al., 2005a), zeigten die Versuchspersonen signifikant höhere Reaktionszeiten nach GC-Verabreichung im Vergleich zur Placebo-Bedingung (Lupien et al., 1999).

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass verschiedene Studien einen Einfluss negativer Stimmung (ohne eine veränderte Aktivierung der Stressachsen) auf AG-Prozesse nachweisen konnten. Allerdings sprechen die Befunde aus den eigenen

Arbeiten (fehlende Korrelationen zwischen den subjektiven Stimmungsmaßen mit dem AG; Stresseffekte auf das AG nach dem CPT) und aus pharmakologischen Studien dafür, dass die psychologischen Effekte zumindest nicht primär zur Erklärung der Stresseffekte auf das AG herangezogen werden können. Im folgenden Absatz soll deshalb kurz auf physiologische Mechanismen eingegangen werden. Allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass diese durch die Ergebnisse der eigenen Arbeiten nicht weiter auf ihre Gültigkeit überprüft werden können, da außer den endokrinen Markern keine weiteren physiologischen Parameter erhoben wurden.

### ***Physiologische Stresseffekte***

Hinweise über mögliche Mechanismen der physiologischen Effekte von Stress auf kognitive Funktionen liefern Befunde aus tierexperimentellen Studien, sowie Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren im Humanbereich, die den Einfluss von Stress mit Hilfe der Morphometrie (Volumenberechnung spezifischer Gehirnstrukturen oder ganzer Areale) und der Analyse von Aktivierungsmustern bestimmter Gehirnstrukturen untersucht haben. Die Befunde aus den tierexperimentellen Studien wurden bereits im Abschnitt 2.3.4 dargestellt. Zusammenfassend legen die Befunde nahe, dass chronischer Stress und erhöhte GC-Konzentrationen Auswirkungen auf gedächtnisrelevante Strukturen wie den Hippocampus und den PFC haben (Cerqueira et al., 2007; Ohl et al., 2000). Morphologische Untersuchungen zeigten zudem eine verringerte Plastizität solcher Neuronen, die vom Hippocampus auf den PFC projizieren (Cerqueira et al., 2007). Weiterhin fanden sich Volumenreduktionen in verschiedenen Schichten des PFC (Cerqueira et al., 2005; Cook et al., 2004; Radley et al., 2005).

In den humanexperimentellen Studien standen bisher bei der Untersuchung der Stresseffekte die Gehirnstrukturen im Vordergrund des Interesses, die mit deklarativen Gedächtnisleistungen assoziiert sind. So wurde in vielen Studien der Fokus der Aufmerksamkeit auf den Hippocampus gerichtet. In diesen Untersuchungen zeigten sich deutliche Auswirkungen von Stress sowohl auf die Morphologie als auch auf die Funktionsweise deklarativer Gedächtnisstrukturen. So berichtete eine Untersuchung an Patienten mit PTSD, dass diese im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden eine Reduktion des hippocampalen Volumens aufwiesen (Bremner, 1999; Hoschl & Hajek, 2001). Jedoch konnten nicht nur für eine Patientenstichprobe, sondern auch für Probanden ohne eine Erkrankung Einflüsse eines akuten psychosozialen Stressors auf den Hippocampus und weitere limbische Strukturen beobachtet werden (Pruessner et al., 2007). In dieser Studie wurde gezeigt, dass Stress den Hippocampus deaktiviert und dass

diese Reduktion der Aktivität mit den stressinduzierten Cortisolkonzentrationen korreliert ist.

Hinsichtlich der Auswirkungen von Stress auf die präfrontalen Strukturen beim Menschen wurden in der Literatur (im Vergleich zum Hippocampus) deutlich weniger Untersuchungen berichtet, die Stresseffekte auf die Gehirnaktivität AG-sensibler Areale gemessen haben (Liston et al., 2009; Pruessner et al., 2007). So wurden in einer aktuellen Studie von Liston et al. (2009) die Auswirkungen von chronischem Stress (Prüfungsvorbereitungsphase) auf frontoparietale Netzwerke untersucht. Die Befunde zeigten, dass chronischer psychosozialer Stress zum einen die Leistung in einer PFC abhängigen Aufgabe zur Aufmerksamkeitssteuerung beeinträchtigt, und zum anderen die Zusammenarbeit frontoparietaler Netzwerke herabsetzt. Die beobachteten Effekte erwiesen sich als reversibel, da sie im Anschluss an eine vierwöchige Erholungsphase nicht mehr beobachtet wurden. In der zuvor bereits dargestellten Studie von Prüssner (2007) wurde für akuten Stress (neben einer stressassoziierten Deaktivierung des Hippocampus) ein Einfluss des Stressors auf die Aktivierung des OFC festgestellt. Weiterhin wurden bei einer Unterteilung der Versuchspersonen in *Stress-respondern* (also solchen Probanden, die eine deutliche Cortisolreaktion auf den Stressor aufwiesen) und *Stress-non-respondern* Unterschiede in der Aktivierung des DLPFC berichtet. Auch in zwei weiteren Studien, die akuten Stress durch die Bearbeitung der Probanden einer anspruchsvollen kognitiven Aufgabe induzierten, wurden Einflüsse des Stressors, in Form einer erhöhten Aktivierung, auf den rechten VLPFC berichtet (Wang et al., 2005; Wang et al., 2007). Interessanterweise, waren die Effekte unabhängig von der Aufgabenschwierigkeit und für die männlichen Versuchsteilnehmer in höherer Ausprägung zu beobachten, während bei Frauen der akute Stressor eher die Aktivierung der limbischen Strukturen beeinträchtigte (Wang et al., 2007). In einer letzten Studie wurden ebenfalls die Effekte von akutem Stress durch den Einsatz des CPT auf die Leistung in einer AG-Aufgabe gemessen (Porcelli et al., 2008). Gleichzeitig wurde die AG-Leistung in einem *delayed-response* Paradigma untersucht. Die Befunde zeigten, dass akuter Stress zu einer erhöhten DLPFC-Aktivierung führte, die jedoch nicht mit stressinduzierten Veränderungen der AG-Leistung einherging.

Insgesamt kann für die dargestellten Studien festgehalten werden, dass Stress gedächtnisrelevante Strukturen, darunter den Hippocampus und den PFC, beeinflusst. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Diamond et al. (2007) wird nahegelegt, dass stark emotionale Erfahrungen wie das Erleben von Stress fast unmittelbar zu einer kurzzeitigen Aktivierung der neuronalen Plastizität im Hippocampus und der Amygdala führt (die

Lernen unter Stress verbessert), während präfrontale Prozesse zur gleichen Zeit inhibiert werden. Diese Vermutung würde zu Beobachtungen aus den eigenen empirischen Arbeiten passen (Studie 3), die einen zeitlichen Verlauf der Stresseffekte auf das AG gefunden haben. So waren zu Beginn der AG-Aufgabe deutliche Gedächtniseinbußen der gestressten Probanden zu beobachten, die sich jedoch im Verlauf der Testung (Dauer 15min) aufhoben, so dass nach den ersten Blöcken keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen der Stress- und Kontrollgruppe zu beobachten waren.

Die Frage, auf welche grundlegenden Mechanismen die berichteten stressinduzierte Veränderungen der Hirnaktivität zurückzuführen sind, wird zur Zeit intensiv untersucht und ist daher noch nicht abschließend geklärt. In diesem Zusammenhang ist vor allem die weitere Erforschung der glucocorticoidsensitiven Rezeptoren (GR und MR) in den verschiedenen Gehirnarealen von besonderem Interesse (Patel et al., 2000; Patel et al., 2008; Sanchez et al., 2000). Auch die Untersuchung von genomischen und non-genomischen Effekten trägt dazu bei, die zeitlichen Verläufe der Stresseffekte auf höhere kognitive Prozesse besser zu verstehen (Haller et al., 2008). Während man in der Vergangenheit insbesondere die genomischen Effekte untersucht hat, treten in jüngster Zeit auch die non-genomischen Effekte in den Mittelpunkt des Interesses. In der Übersichtsarbeit von Haller et al. (2008) wurde in einer Vielzahl von Studien nahegelegt, dass non-genomische Effekte einen schnellen Einfluss der GC (Auftreten innerhalb der ersten 5min nach dem Beginn des Stressors) auf verschiedene Areale des Gehirns erlauben und dadurch komplexe Verhaltensweisen und Kognitionen wie Aggression, Risikoverhalten und auch Gedächtnisprozesse (Sajadi et al., 2006) innerhalb von kürzester Zeit beeinflussen.

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten mögliche Mechanismen diskutiert wurden, die einen Einfluss von Stress auf AG-Prozesse bewirken könnten, soll in dem nächsten Abschnitt die Bedeutung der Aufgabenschwierigkeit und der Anforderungen an die exekutiven Funktionen auf die Stresseffekte diskutiert werden, bevor abschließend ein Ausblick auf weitere Forschungsfragen von Interesse gegeben wird.

### ***Der Einfluss der Aufgabenschwierigkeit und der exekutiven Funktionen***

In der vorangegangenen Forschung wurden wiederholt Befunde berichtet, die nahelegen, dass Stress vor allem solche AG-Aufgaben beeinträchtigt, die eine hohe Aufgabenschwierigkeit haben (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006). Hinweise auf einen solchen Zusammenhang lieferten vor allem zwei Studien, die zum einen nach

Cortisolgabe (Lupien et al., 1999) und zum anderen nach einer psychosozialen Stressinduktion durch einen modifizierten TSST (Oei et al., 2006) eine Beeinträchtigung der AG-Leistung in solchen Durchgängen eines Sternberg Paradigmas fanden, die eine hohe Anforderung an die AG-Kapazität stellten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus diesen Studien, wurde jedoch in der eigenen empirischen Arbeit (Studie 3) keine Differenzierung der Stresseffekte in Abhängigkeit von der Aufgabenschwierigkeit deutlich (Schoofs et al., 2008b). Die gestressten Probanden zeigten sowohl in der 2-back als auch in der 3-back Bedingung AG-Einbußen, die sich für beide Schwierigkeitsstufen in längeren Reaktionszeiten und weniger korrekten Antworten widerspiegeln. Weiterhin ist in Studie 4 auffällig, dass durch Stress nicht nur die komplexe O-Span Aufgabe beeinträchtigt wurde, sondern auch die Zahlenspanne rückwärts, die man, auch wenn sich dies aufgrund der unterschiedlichen Aufgabenanforderungen nicht quantitativ beziffern lässt, als augenfällig weniger komplex (im Vergleich zur O-Span, n-back und Sternberg Aufgabe) bezeichnen darf. Hingegen zeigte die Zahlenspanne vorwärts, die sich vor allem durch die Reihenfolge der Wiedergabe von der Zahlenspanne rückwärts unterscheidet, keine stressbedingten Beeinträchtigungen.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Befunde könnte in der Qualität der verschiedenen AG-Aufgaben liegen. Während die Sternberg Aufgabe und die Zahlenspanne vorwärts vor allem Ansprüche an die Behaltenskomponente des AG stellen, erfordert das Lösen der n-back und O-Span Aufgaben, sowie die Bearbeitung der Zahlenspanne rückwärts zusätzliche Anforderungen an die exekutiven Komponenten des AG. Für die zentrale Exekutive, die ihrerseits einen Sammelbegriff für verschiedene Funktionen (z.B. Verhaltenskontrolle, Inhibition nicht aktueller Handlungsziele, Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen) darstellt, legen Studien nahe, dass diese auch im PFC lokalisiert ist und über diesen gesteuert wird (Fuster, 2000; Miyake et al., 2000). Es wäre also anzunehmen, dass Stress vor allem solche Aufgaben beeinträchtigt, die entweder eine maximale Anforderung an die Behaltenskomponente stellen, oder neben dem Memorieren von Informationen zusätzliche exekutive Prozesse beanspruchen.

Tatsächlich weisen alle drei Aufgaben, die in den Studien 3 und 4 zur Untersuchung der Stresseffekte auf das AG eingesetzt wurden und stressinduzierte Leistungseinbußen zeigten, neben einer Behaltenskomponente, zusätzliche Anforderungen an die exekutiven Funktionen auf. Für die n-back Aufgabe ist, neben dem Memorieren der Reize, auch eine zusätzliche fortlaufende Aktualisierung (*updating*) der Stimuli notwendig, welche zum Lösen der Aufgabe im Gedächtnis behalten werden müssen (Vergleich des aktuellen Stimulus mit dem n-ten Stimulus davor). Gleichzeitig sollten solche Reize aus dem

aktuellen Gedächtnisspeicher gelöscht werden, die für die Bearbeitung der Aufgabe nicht mehr erforderlich sind (Fletcher & Henson, 2001; Owen et al., 2005; Sternberg, 1966). Auch in der O-Span Aufgabe benötigen die Teilnehmer neben den Gedächtniskomponenten die zentrale Exekutive, die den permanenten Wechsel zwischen den beiden Aufgabentypen innerhalb des O-Span Paradigmas überwacht und steuert (Bayliss et al., 2003; Turner & Engle, 1989). Tatsächlich wurde in der Literatur zur O-Span Aufgabe diskutiert, dass diese sogar primär die Leistungsfähigkeit der zentral exekutiven Funktionen misst (Redick & Engle, 2006). Die letzte Aufgabe, die in diesem Zusammenhang näher betrachtet werden muss, ist das Zahlenspanne Paradigma. Obwohl diese Aufgabe vermeintlich weniger komplex erscheint als die zuvor erläuterten Paradigmen, finden klinische und nicht-klinische Studien deutliche Hinweise darauf, dass die Zahlenspanne rückwärts tatsächlich zentral exekutive Funktionen für die Manipulation (Umkehrung der Reihenfolge) der zu memorierenden Zahlenreihe in Anspruch nimmt (Curtiss et al., 2001; Dobbs et al., 2001; Groeger et al., 1999). Im Unterschied hierzu vermutet man für die Zahlenspanne vorwärts, dass es sich dabei primär um eine Messung der AG-Kapazität handelt (Baddeley, 2000), allerdings muss einschränkend angemerkt werden, dass die Differenzierung der beiden Subtests in der Literatur kontrovers diskutiert wird (Ramsay & Reynolds, 1995; Reynolds, 1997; Richardson, 2007).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für die in den Studien 3 und 4 eingesetzten Verfahren (mit Ausnahme der Zahlenspanne vorwärts) tatsächlich angenommen werden kann, dass sie zum einen die Speicherkapazität des AG erfordern und zum anderen auch weitere exekutive Funktionen in Anspruch nehmen. Im Folgenden sollen einige Befunde dargestellt werden, die nahelegen, dass die parallele Beanspruchung von Behaltens- und Exekutivkomponenten (z.B. Manipulation, Aktualisierung) eine höhere Anforderung an AG-Prozesse und damit assoziierte Gehirnareale wie dem DLPFC stellt. Hinweise darauf liefern Studien, die bildgebende Verfahren einsetzen. Im Rahmen dieser Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Behaltenskomponente als auch die Manipulation der Informationen während einer AG-Aufgabe den DLPFC aktiviert. Dabei nahm die Aktivierung mit ansteigenden Anforderungen an die AG-Kapazität (*working memory load*) zu (Braver et al., 1997; Jansma et al., 2000). Von besonderem Interesse war hierbei die Beobachtung, dass eine AG-Aufgabe, die eine Manipulationskomponente bei einer vergleichbaren Belastung der AG-Kapazität enthält, eine höhere Aktivierung präfrontaler Areale auslöst als eine Aufgabe, in der die Behaltenskomponente im Vordergrund der Aufgabe steht (D'Esposito et al., 1999; Postle et al., 1999; Veltman et al., 2003). So wurden in einer Studie



Probanden Abfolgen von Buchstaben gezeigt, die sie über eine Verzögerungsphase hinweg behalten mussten (D'Esposito et al., 1999). Nach der Verzögerungsphase sollten die Versuchspersonen die zu memorierenden Buchstaben, vergleichbar mit der Zahlenspannen Aufgabe) entweder in der gleichen Reihenfolge wiedergeben, in der sie gelernt wurden (Behalten), oder in alphabetischer Reihung (Manipulation). Die Auswertung der fMRT Daten zeigte für beide Aufgabentypen eine Aktivierung des DLPFC, die allerdings in der Manipulationsbedingung im Vergleich zur Behaltensbedingung signifikant größer war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bezüglich möglicher Auswirkungen der Aufgabenschwierigkeit und der exekutiven Funktionen die erläuterten Befunde vermuten lassen, dass AG-Aufgaben vor allem dann durch Stress beeinträchtigt werden, wenn sie eine hohe Anforderung an präfrontal vermittelte Prozesse darstellen. Dies wird entweder dann erreicht, wenn der Anspruch an die AG-Kapazität hoch ist, oder aber neben dem Behalten noch weitere Prozesse wie Manipulation oder Aufgabenwechsel erforderlich sind. Zur Überprüfung dieser Hypothese wären weitere Studien wünschenswert, die innerhalb einer Aufgabe, bei einer konstanten Anforderung an die AG-Kapazität, systematisch die Anforderungen an verschiedene exekutive Prozesse variiert und die Auswirkungen dieser Manipulation bei gestressten und nicht gestressten Probanden untersucht.

### **8.5 Aussicht: Stress und Arbeitsgedächtnis**

In bisherigen Studien zum Einfluss von Stress und/ oder erhöhter Cortisol- und Katecholaminkonzentrationen auf das AG wurden meist neutrale Stimuli verwendet (Buchstaben, Zahlen; (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008b). Befunde aus tierexperimentellen Studien lassen jedoch vermuten, dass Stresseffekte für Stimulusmaterial mit einer emotionalen Bedeutung stärker ausgeprägt sind als für neutrales Material (Roosendaal et al., 2006). Die gleiche Studie legt ebenfalls nahe, dass für die stärkeren Stresseffekte die höhere emotionale Erregung ausschlaggebend ist, die durch die emotionalen Reize im Vergleich zu neutralen Reizen hervorgerufen wird. Hierbei scheint jedoch die konkrete Valenz der Reize (positive oder negative Bedeutung der Stimuli) keine weitere Bedeutung zu haben. Zu vergleichbaren Befunden kamen auch Humanstudien, die den deklarativen Gedächtnisabruf untersucht haben (Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b). In einer Studie von Kuhlmann et al. (2005b) wurde eine männliche Stichprobe mit gesunden Probanden entweder dem TSST oder einer Kontrollsituation ausgesetzt. Im Anschluss an die jeweilige Situation sollten die Probanden

eine Wortliste mit negativen, neutralen und positiven Wörtern abrufen, die sie 24 Stunden zuvor gelernt hatten. Die Ergebnisse zeigten, dass sich gestresste Versuchspersonen an signifikant weniger positive und negative Wörter (im Vergleich zur Kontrollgruppe) erinnerten. Die Leistung für die neutralen Wörter wurde hingegen durch Stress nicht beeinträchtigt. Ähnliche Resultate ergab eine Studie, in der Frauen nach oraler Cortisolgabe verglichen mit der Placebo-Bedingung eine signifikant schlechtere Gedächtnisleistung für negative Wörter zeigten, die sie fünf Stunden zuvor gelernt hatten (Kuhlmann et al., 2005a). Für die neutralen Wörter wurden auch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bedingung mit Cortisolgabe und der Kontrolle festgestellt.

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis gibt es bisher jedoch keine Studien, welche die Auswirkungen einer Stressinduktion oder pharmakologischer Manipulation in Bezug auf die AG-Leistung in Abhängig von der emotionalen Valenz der Reize untersucht haben. Diese Fragestellung wäre jedoch von großem Interesse, da die Verarbeitung emotionaler Reize, genauso wie die Ausführung von AG-Prozessen und exekutive Funktionen, eng mit dem PFC assoziiert sind (Perlstein et al., 2002). Im Allgemeinen wird angenommen, dass an der Verarbeitung emotionaler Stimuli eher der OFC beteiligt ist (Adolphs, 2001), während für das AG der DLPF eine entscheidende Rolle spielt (Petrides, 2000; Petrides, 2005). Bezüglich der Untersuchung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Emotionen und AG-Prozessen findet man (wie bereits im Abschnitt 2.4 erläutert wurde) eine Vielzahl von Studien, die zur Beantwortung dieser Fragestellung positive oder negative Stimmung induziert haben. Im Allgemeinen wurde in Untersuchungen mit negativer Stimmungsinduktion eine Beeinträchtigung der AG-Leistung gefunden (Gray et al., 2002; Schneider et al., 2006). Allerdings scheint dieser Befund nicht uneingeschränkt gültig zu sein, da er für eine räumliche AG-Aufgabe nicht repliziert werden konnte (Gray et al., 2002). Während die negative Stimmungsinduktion in bestimmten AG-Paradigmen eine Verschlechterung der Leistung bewirkte, wurden für Untersuchungen mit positiver Stimmungsinduktion verbesserte Leistungen in einer neutralen AG-Aufgaben gefunden (Gray et al., 2002).

Neben den Studien, die den Zusammenhang zwischen AG-Prozessen und Emotionen mit Hilfe von Stimmungsinduktionsverfahren untersucht haben, gab es auch eine kleine Anzahl von Studien, die Emotionseffekte nicht über eine Manipulation der Stimmungslage, sondern durch die Darbietung emotionaler Reize innerhalb einer AG-Aufgabe untersucht haben (Dolcos & McCarthy, 2006; Kensinger & Corkin, 2003; Perlstein et al., 2002). Ein Beispiel hierfür ist eine Studie von Kensinger et al. (2003), die in verschiedenen

Paradigmen (z.B. Wortspanne rückwärts & n-back task) den emotionalen Gehalt der Aufgabe variierte. Die Befunde aus dieser Studie liefern jedoch keine konsistenten Befunde. Während sich in einigen AG-Aufgaben keine Effekte der Emotionalität auf die Verhaltensmaße (z.B. Reaktionsgeschwindigkeit) zeigten, wurde in einer n-back Aufgabe, in der Gesichter mit negativem Gesichtsausdruck als Stimuli verwendet wurden, Einbußen in der AG-Leistung berichtet.

Bezüglich der heterogenen Befundlage wurde in einer Studie mit funktioneller Bildgebung nahegelegt, dass die Emotionalität der Reize nur dann einen Einfluss auf die AG-Leistung zeigt, wenn die Stimuli für die Bearbeitung der Aufgabe relevant sind (Perlstein et al., 2002). Im Rahmen dieser Studie wurden den Probanden neutrale, negative und positive Bilder aus dem *International Affective Picture System* (Lang et al., 1997) präsentiert. In der AG-Bedingung mussten Bilder aktiv behalten und mit anderen Bildern, die in einer 3x3 Matrix präsentiert wurden, abgeglichen werden. In einer zweiten Aufgabenbedingung mussten die Probanden hingegen eine reine Detektionsaufgabe bearbeiten, in der sie entscheiden mussten, ob das Bild in der Mitte der Matrix identisch ist mit einem der anderen acht, in der Matrix gezeigten Bildern. Parallel zur Bearbeitung der Aufgaben wurde mittels fMRT eine Aktivierung des DLPFC und des OFC gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass der DLPFC während der AG-Aufgabe stärker aktiviert wurde verglichen mit der Detektionsaufgabe. Weiterhin wurde die Aktivierung des DLPFC durch die Valenz der Stimuli moduliert, so dass bei negativen Bildern eine niedrigere und bei positiven Bildern eine erhöhte Aktivität zu erkennen war. Interessanterweise zeigte sich diese Modulierung nicht während der Detektionsaufgabe, in der die Probanden lediglich einen Abgleich zwischen den präsentierten Reizen vornehmen mussten. Im Gegensatz zum DLPFC reagierte der OFC besonders stark auf die negativen Bilder. Dieser Effekt war jedoch unabhängig von der konkreten Aufgabe (AG vs. Detektion) zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Studien wiederholt zeigen konnten, dass die emotionale Bedeutung des Stimulusmaterials in deklarativen Gedächtnisparadigmen die Abrufleistung von gestressten Probanden oder Versuchspersonen mit erhöhten GC-Werten moduliert (Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b). Für das AG sind bisher nach unserem Wissen keine Studien veröffentlicht worden, die diesen Effekt systematisch untersucht haben. Dabei lieferten Studien, die die Effekte von emotionalen Reizen auf das AG überprüft haben, bisher keine konsistenten Ergebnisse (Kensinger et al., 2003; Perlstein et al., 2002). Es wurde jedoch nahegelegt, dass die Emotionalität des Stimulusmaterials den DLPFC während einer AG-Aufgabe differenziert beeinflusst. Die bisher erläuterten Studien machen deutlich, dass es von großem Interesse wäre, die

Effekte von erhöhten GC-Konzentrationen und/ oder Stress auf ein AG-Paradigma zu untersuchen, in dem emotionale Reize mit unterschiedlichen Valenzen (negativ vs. positiv vs. neutral) präsentiert werden. Da für den TSST wiederholt gezeigt wurde, dass die Stressinduktion auch mit einer erhöhten negativen Stimmung einhergeht (z.B. Het et al., 2007), würde sich für eine erste Studie eine pharmakologische Manipulation der HHNA Antwort empfehlen, um mögliche zusätzliche Effekte der Stimmung auszuschließen. Dieses Vorgehen würde erlauben, die Effekte einer erhöhten physiologischen Stressantwort von möglichen Stimmungseffekten und intrusiven Gedanken auf die AG-Leistung mit emotionalen Reizen abzugrenzen (Brewin et al., 2005; Schneider et al., 2006). Da die pharmakologische Manipulation jedoch nur einen Teil der Stressantwort beeinflusst, sollte in einer weiteren Studie dann die Auswirkungen eines Laborstressors (TSST oder CPT) auf die AG-Leistung in einer Aufgabe mit emotionalen Reizen untersucht werden.

Gemäß der Ergebnisse aus vorangegangenen Studien würde eine Beeinträchtigung der AG-Leistung bei Versuchspersonen mit erhöhten Cortisolkonzentrationen im Vergleich zu Kontrollen erwartet werden (Lupien et al., 1999; Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008b). Für die emotional erregenden Reize (positive und negative Valenz) sollte entsprechend der Befunde für den deklarativen Gedächtnisabruf eine stärkerer Beeinträchtigung der Leistung zu beobachten sein (Kuhlmann et al., 2005a; Kuhlmann et al., 2005b). Die Frage, ob darüber hinaus eine weitere Differenzierung zwischen den positiven und negativen Stimuli auftreten wird, ist aufgrund der vorangegangenen Studien nicht eindeutig vorherzusagen, so dass prinzipiell beide Szenarien denkbar wären (Perlstein et al., 2002; Roozendaal et al., 2006).

## 9. Referenz Liste

- Abelson, J. L., Khan, S., Liberzon, I., Erickson, T. M., & Young, E. A. (2008). Effects of perceived control and cognitive coping on endocrine stress responses to pharmacological activation. *Biol.Psychiatry.*, *64*, 701-707.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr.Opin.Neurobiol.*, *11*, 231-239.
- al'Absi, M., Hugdahl, K., & Lovallo, W. R. (2002a). Adrenocortical stress responses and altered working memory performance. *Psychophysiology*, *39*, 95-99.
- al'Absi, M., Petersen, K. L., & Wittmers, L. E. (2002b). Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women. *Pain.*, *96*, 197-204.
- 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.
- Arnsten, A. F. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J.Psychopharmacol.*, *11*, 151-162.
- Arnsten, A. F. (2000). Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine alpha-1 receptor mechanisms. *Prog.Brain Res.*, *126*, 183-192.
- Arnsten, A. F., Cai, J. X., & Goldman-Rakic, P. S. (1988). The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J.Neurosci.*, *8*, 4287-4298.
- Arnsten, A. F. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch.Gen.Psychiatry.*, *55*, 362-368.
- Arnsten, A. F. & Li, B. M. (2005). Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol.Psychiatry.*, *57*, 1377-1384.
- Aslan, S., Nelson, L., Carruthers, M., & Lader, M. (1981). Stress and age effects on catecholamines in normal subjects. *J.Psychosom.Res.*, *25*, 33-41.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K.W.Spence & J. T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Avery, R. A., Franowicz, J. S., Studholme, C., van Dyck, C. H., & Arnsten, A. F. (2000). The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology.*, *23*, 240-249.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, *139*, 201-208.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat.Rev.Neurosci.*, *4*, 829-839.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *Am.Psychol.*, *56*, 851-864.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working Memory. In G.A.Bower (Ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baldo, J. V. & Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology*, *20*, 529-538.
- Bassett, J. R., Marshall, P. M., & Spillane, R. (1987). The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *Int.J.Psychophysiol.*, *5*, 265-273.
- Bayliss, D. M., Jarrold, C., Gunn, D. M., & Baddeley, A. D. (2003). The complexities of complex span: explaining individual differences in working memory in children and adults. *J.Exp.Psychol.Gen.*, *132*, 71-92.
- Berryhill, M. E. & Olson, I. R. (2008). The right parietal lobe is critical for visual working memory. *Neuropsychologia*, *46*, 1767-1774.
- Biondi, M. & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychother.Psychosom.*, *68*, 114-150.
- Blandini, F., Martignoni, E., Sances, E., Bono, G., & Nappi, G. (1995). Combined response of plasma and platelet catecholamines to different types of short-term stress. *Life Sci.*, *56*, 1113-1120.
- Bollini, A. M., Walker, E. F., Hamann, S., & Kestler, L. (2004). The influence of perceived control and locus of control on the cortisol and subjective responses to stress. *Biol.Psychol.*, *67*, 245-260.
- 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.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci.*, *8*, 539-546.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Bourdeau, I., Bard, C., Noel, B., Leclerc, I., Cordeau, M. P., Belair, M. et al. (2002). Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 87, 1949-1954.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage.*, 5, 49-62.
- Breier, A., Albus, M., Pickar, D., Zahn, T. P., Wolkowitz, O. M., & Paul, S. M. (1987). Controllable and uncontrollable stress in humans: alterations in mood and neuroendocrine and psychophysiological function. *Am.J.Psychiatry.*, 144, 1419-1425.
- Bremner, J. D. (1999). Does stress damage the brain? *Biol.Psychiatry*, 45, 797-805.
- Brewin, C. R. & Smart, L. (2005). Working memory capacity and suppression of intrusive thoughts. *J.Behav.Ther.Exp.Psychiatry*, 36, 61-68.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and Communication*. New York: Pergamon Press.
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., & Goldman, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science.*, 205, 929-932.
- Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F., & Schwab, S. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*, 64, 335-337.
- Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F., & Schwab, S. (2006). Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1071, 434-437.
- 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. (2008). Stress and emotional memory retrieval: effects of sex and cortisol response. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 89, 134-141.
- 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, 382-387.
- Cahill, L., Gorski, L., & Le, K. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn.Mem.*, 10, 270-274.
- Cahill, L. & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Conscious.Cogn*, 4, 410-421.
- Cannon, W. B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am. J. Physiol.* 33, 356-372.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Carlson, N. R. (2001). *Physiology of behavior*. (7th. ed.) Needham Heights, Massachusetts: Allyn and Bacon.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb.Cortex*, *8*, 743-752.
- Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F., Jay, T. M., & Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *J.Neurosci.*, *27*, 2781-2787.
- Cerqueira, J. J., Pego, J. M., Taipa, R., Bessa, J. M., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J.Neurosci.*, *25*, 7792-7800.
- Chamberlain, S. R., Muller, U., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*, 397-407.
- Chatterton, R. T., Jr., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin.Physiol*, *16*, 433-448.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2001). The influence of positive and negative mood states on risk taking, verbal fluency, and salivary cortisol. *J.Affect.Disord.*, *63*, 179-187.
- Cohen, S. & Hamrick, N. (2003). Stable individual differences in physiological response to stressors: implications for stress-elicited changes in immune related health. *Brain Behav.Immun.*, *17*, 407-414.
- Cook, S. C. & Wellman, C. L. (2004). Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J.Neurobiol.*, *60*, 236-248.
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Coull, J. T. (1994). Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging*, *5*, 116-126.
- Cowan, N. (1999). An Embedded-Processes Model of Working Memory. In A.Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 62-101). New York: Cambridge University Press.
- Cowan, N. (2005). *Working memory capacity*. New York, NY 10016: Psychological Press, Taylor & Francis Group.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog.Brain Res.*, *169:323-38.*, 323-338.



## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Curtis, C. E. (2006). Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, *139*, 173-180.
- Curtiss, G., Vanderploeg, R. D., Spencer, J., & Salazar, A. M. (2001). Patterns of verbal learning and memory in traumatic brain injury. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *7*, 574-585.
- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *362*, 761-772.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *7*, 1-13.
- D'Esposito, M. & Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *37*, 1303-1315.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn.*, *41*, 66-86.
- de Kloet, E. R. (2004). Hormones and the stressed brain. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *1018*, 1-15.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat.Rev.Neurosci.*, *6*, 463-475.
- 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*, 507-511.
- Del Arco A., Segovia, G., Garrido, P., de, B. M., & Mora, F. (2007). Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behav.Brain Res.*, *176*, 267-273.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Halonen, J., & Zoladz, P. R. (2007). The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plast.*, *2007*, 1-33.
- 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*, 542-552.
- Dickerson, S. S., Gruenewald, T. L., & Kemeny, M. E. (2004a). When the social self is threatened: shame, physiology, and health. *J.Pers.*, *72*, 1191-1216.
- Dickerson, S. S. & Kemeny, M. E. (2004b). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol.Bull.*, *130*, 355-391.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Dickerson, S. S., Mycek, P. J., & Zaldivar, F. (2008). Negative social evaluation, but not mere social presence, elicits cortisol responses to a laboratory stressor task. *Health Psychol.*, *27*, 116-121.
- Dobbs, B. M., Dobbs, A. R., & Kiss, I. (2001). Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *7*, 285-293.
- Dolcos, F. & McCarthy, G. (2006). Brain systems mediating cognitive interference by emotional distraction. *J.Neurosci.*, *26*, 2072-2079.
- 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.
- Duncko, R., Makatsori, A., Fickova, E., Selko, D., & Jezova, D. (2006). Altered coordination of the neuroendocrine response during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, *30*, 1058-1066.
- Ellis, K. A. & Nathan, P. J. (2001). The pharmacology of human working memory. *Int.J.Neuropsychopharmacol.*, *4*, 299-313.
- Elzinga, B. M., Bakker, A., & Bremner, J. D. (2005a). Stress-induced cortisol elevations are associated with impaired delayed, but not immediate recall. *Psychiatry Res.*, *134*, 211-223.
- Elzinga, B. M. & Roelofs, K. (2005b). Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behav.Neurosci.*, *119*, 98-103.
- Engle, R. W., Cantor, J., & Carullo, J. J. (1992). Individual differences in working memory and comprehension: a test of four hypotheses. *J.Exp.Psychol.Learn.Mem.Cogn.*, *18*, 972-992.
- Ferry, B., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between beta- and alpha1-adrenoceptors. *J.Neurosci.*, *19*, 5119-5123.
- Figueiredo, H. F., Bodie, B. L., Tauchi, M., Dolgas, C. M., & Herman, J. P. (2003a). Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*, *144*, 5249-5258.
- Figueiredo, H. F., Bruestle, A., Bodie, B., Dolgas, C. M., & Herman, J. P. (2003b). The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *Eur.J.Neurosci.*, *18*, 2357-2364.
- Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- 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.
- Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, 139, 251-261.
- Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Exp.Brain Res.*, 133, 66-70.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., & Jervey, J. P. (1982). Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Exp.Neurol.*, 77, 679-694.
- Gaab, J., Sonderegger, L., Scherrer, S., & Ehler, U. (2006). Psychoneuroendocrine effects of cognitive-behavioral stress management in a naturalistic setting--a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 428-438.
- Geiss, A., Rohleder, N., Kirschbaum, C., Steinbach, K., Bauer, H. W., & Anton, F. (2005). Predicting the failure of disc surgery by a hypofunctional HPA axis: evidence from a prospective study on patients undergoing disc surgery. *Pain.*, 114, 104-117.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Mascetti, G. G., Gardini, S., Zambelli, U., Timpano, M. et al. (2001). Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 91-107.
- Glover, D. A. & Poland, R. E. (2002). Urinary cortisol and catecholamines in mothers of child cancer survivors with and without PTSD. *Psychoneuroendocrinology.*, 27, 805-819.
- Goldman, P. S. & Rosvold, H. E. (1972). The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile Rhesus monkeys. *Brain Res.*, 43, 53-66.
- Goldstein, D. S. & McEwen, B. (2002). Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress.*, 5, 55-58.
- Golenhofen, K. (1997). *Physiologie*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Gray, J. R., Braver, T. S., & Raichle, M. E. (2002). Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S A*, 99, 4115-4120.
- Griffin, M. G., Resick, P. A., & Yehuda, R. (2005). Enhanced cortisol suppression following dexamethasone administration in domestic violence survivors. *Am.J.Psychiatry.*, 162, 1192-1199.
- Groeger, J. A., Field, D., & Hammond, S. M. (1999). Measuring memory span. *International Journal of Psychology*, 34, 359-363.
- Grossman, R., Yehuda, R., Golier, J., McEwen, B., Harvey, P., & Maria, N. S. (2006). Cognitive effects of intravenous hydrocortisone in subjects with PTSD and healthy control subjects. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1071, 410-421.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Guy, S. C. & Cahill, L. (1999). The role of overt rehearsal in enhanced conscious memory for emotional events. *Conscious.Cogn.*, 8, 114-122.
- 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, 273-291.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol.Psychiatry.*, 54, 1389-1398.
- Herbert, J., Moore, G. F., de la Riva, C., & Watts, F. N. (1986). Endocrine responses and examination anxiety. *Biol.Psychol.*, 22, 215-226.
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C. et al. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.*, 24, 151-180.
- 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.
- 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, 11-20.
- Hoffman, R. & al'Absi, M. (2004). The effect of acute stress on subsequent neuropsychological test performance. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 19, 497-506.
- Horrocks, P. M., Jones, A. F., Ratcliffe, W. A., Holder, G., White, A., Holder, R. et al. (1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 32, 127-134.
- Hoschl, C. & Hajek, T. (2001). Hippocampal damage mediated by corticosteroids--a neuropsychiatric research challenge. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, 251 Suppl 2, II81-II88.
- Jackson, E. D., Payne, J. D., Nadel, L., & Jacobs, W. J. (2006). Stress differentially modulates fear conditioning in healthy men and women. *Biol.Psychiatry*, 59, 516-522.
- Jaekaelae, P., Riekkinen, M., Sirvio, J., Koivisto, E., Kejonen, K., Vanhanen, M. et al. (1999). Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. *Neuropsychopharmacology.*, 20, 460-470.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Henry Holt.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Jansma, J. M., Ramsey, N. F., Coppola, R., & Kahn, R. S. (2000). Specific versus nonspecific brain activity in a parametric n-back task. *Neuroimage.*, *12*, 688-697.
- Joels, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. R. (2008a). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci.*, *31*, 1-7.
- Joels, M., Krugers, H., & Karst, H. (2008b). Stress-induced changes in hippocampal function. *Prog.Brain Res.*, *167:3-15.*, 3-15.
- Joels, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci.*, *10*, 152-158.
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu.Rev.Psychol.*, *59:193-224.*, 193-224.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A. et al. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *J.Neurosci.*, *18*, 5026-5034.
- Kamarck, T. W. & Lovallo, W. R. (2003). Cardiovascular reactivity to psychological challenge: conceptual and measurement considerations. *Psychosom.Med.*, *65*, 9-21.
- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R., & Engle, R. W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. *J.Exp.Psychol.Gen.*, *130*, 169-183.
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon.Bull.Rev.*, *9*, 637-671.
- Kensinger, E. A. & Corkin, S. (2003). Effect of negative emotional content on working memory and long-term memory. *Emotion.*, *3*, 378-393.
- Khaksari, M., Mahmoodi, M., Rezvani, M. E., Sajjadi, M. A., Karam, G. A., & Hajizadeh, S. (2005). Differences between male and female students in cardiovascular and endocrine responses to examination stress. *J.Ayub.Med.Coll.Abbottabad.*, *17*, 15-19.
- 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., Prussner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D. et al. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom.Med.*, *57*, 468-474.
- Kirschbaum, C., Wust, S., & Hellhammer, D. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom.Med.*, *54*, 648-657.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Kivlighan, K. T. & Granger, D. A. (2006). Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 703-714.
- Kivlighan, K. T., Granger, D. A., & Booth, A. (2005). Gender differences in testosterone and cortisol response to competition. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 58-71.
- Klein, K. & Boals, A. (2001). The relationship of life event stress and working memory capacity. *Applied Cognitive Psychology*, *15*, 565-579.
- Kudielka, B. M., Buske-Kirschbaum, A., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2004). 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*, 116-121.
- 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*, 2-18.
- Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol.Psychol.*, *69*, 113-132.
- 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*, 2977-2982.
- Kuhlmann, S. & Wolf, O. T. (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav.Neurosci.*, *120*, 217-223.
- LaBar, K. S. (2003). Emotional memory functions of the human amygdala. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, *3*, 363-364.
- LaBar, K. S. & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat.Rev.Neurosci.*, *7*, 54-64.
- 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.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). *International Affective Picture System (IAPS): technical manual and affective ratings*. Gainesville FL: Center for Research in Psychophysiology: University of Florida.
- LeBlanc, J., Ducharme, M. B., & Thompson, M. (2004). Study on the correlation of the autonomic nervous system responses to a stressor of high discomfort with personality traits. *Physiol Behav.*, *82*, 647-652.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Lenartowicz, A. & McIntosh, A. R. (2005). The role of anterior cingulate cortex in working memory is shaped by functional connectivity. *J.Cogn Neurosci.*, 17, 1026-1042.
- Lepore, S. J., Allen, K. A., & Evans, G. W. (1993). Social support lowers cardiovascular reactivity to an acute stressor. *Psychosom.Med.*, 55, 518-524.
- Levy, R. & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp.Brain Res.*, 133, 23-32.
- Lewis, R. S., Nikolova, A., Chang, D. J., & Weekes, N. Y. (2008). Examination stress and components of working memory. *Stress.*, 11, 108-114.
- Lewis, R. S., Weekes, N. Y., & Wang, T. H. (2007). The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health. *Biol.Psychol.*, 75, 239-247.
- Li, B. M., Mao, Z. M., Wang, M., & Mei, Z. T. (1999). Alpha-2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to spatial working memory in monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 21, 601-610.
- Li, B. M. & Mei, Z. T. (1994). Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys. *Behav.Neural Biol.*, 62, 134-139.
- Lie, C. H., Specht, K., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage.*, 30, 1038-1049.
- Liston, C., McEwen, B. S., & Casey, B. J. (2009). Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 106, 912-917.
- 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, 367-375.
- Lovallo, W. (1975). The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology.*, 12, 268-282.
- Lovallo, W. R., Pincomb, G. A., Edwards, G. L., Brackett, D. J., & Wilson, M. F. (1986). Work pressure and the type A behavior pattern exam stress in male medical students. *Psychosom.Med.*, 48, 125-133.
- 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. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2, 1-9.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. et al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 225-242.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Lupien, S. J., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). 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. & 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., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.*, *65*, 209-237.
- Malarkey, W. B., Pearl, D. K., Demers, L. M., Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1995). Influence of academic stress and season on 24-hour mean concentrations of ACTH, cortisol, and beta-endorphin. *Psychoneuroendocrinology*, *20*, 499-508.
- Mao, Z. M., Arnsten, A. F., & Li, B. M. (1999). Local infusion of an alpha-1 adrenergic agonist into the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in monkeys. *Biol. Psychiatry.*, *46*, 1259-1265.
- Markowitsch, H. J. (2002). *Dem Gedächtnis auf der Spur: Vom Erinnern und Vergessen*. Darmstadt: Primus Verlag.
- Martinek, L., Oberascher-Holzinger, K., Weishuhn, S., Klimesch, W., & Kerschbaum, H. H. (2003). Anticipated academic examinations induce distinct cortisol responses in adolescent pupils. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, *24*, 449-453.
- Mason, J. W. (1968a). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosom. Med.*, *30*, Suppl-607.
- Mason, J. W. (1968b). A review of psychoendocrine research on the pituitary-thyroid system. *Psychosom. Med.*, *30*, Suppl-81.
- Mason, J. W. (1968c). A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom. Med.*, *30*, Suppl-53.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, *840*, 33-44.
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging*, *23*, 921-939.
- McEwen, B. S. (2003). Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*, *52*, 10-16.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, *87*, 873-904.
- McEwen, B. S. & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Behav.*, *43*, 2-15.



## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu.Rev.Neurosci.*, 27:1-28., 1-28.
- McMillan, K. M., Laird, A. R., Witt, S. T., & Meyerand, M. E. (2007). Self-paced working memory: validation of verbal variations of the n-back paradigm. *Brain Res.*, 1139, 133-142.
- McMorris, T., Swain, J., Smith, M., Corbett, J., Delves, S., Sale, C. et al. (2006). Heat stress, plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and cortisol, mood state and cognitive performance. *Int.J.Psychophysiol.*, 61, 204-215.
- 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, 377-385.
- Miller, E. K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J.Neurosci.*, 16, 5154-5167.
- Mishkin, M. & Manning, F. J. (1978). Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.*, 143, 313-323.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit.Psychol.*, 41, 49-100.
- Miyake, A. & Shah, P. (1999). Toward unified theories of working memory: emerging general consensus, unresolved theoretical issues, and future research directions. In A.Miyake & P. Shah (Eds.), *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 442-481). New York: Cambridge University Press.
- 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.
- Morris, M. J., Russell, A. E., Kapoor, V., Cain, M. D., Elliott, J. M., West, M. J. et al. (1986). Increases in plasma neuropeptide Y concentrations during sympathetic activation in man. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 17, 143-149.
- Muller, N. G. & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139, 51-58.
- Muller, U., Clark, L., Lam, M. L., Moore, R. M., Murphy, C. L., Richmond, N. K. et al. (2005). Lack of effects of guanfacine on executive and memory functions in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)*, 182, 205-213.
- Nater, U. M., Abbruzzese, E., Krebs, M., & Ehlert, U. (2006a). Sex differences in emotional and psychophysiological responses to musical stimuli. *Int.J.Psychophysiol.*, 62, 300-308.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Nater, U. M., La Marca, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M. M. et al. (2006b). Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity-associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 49-58.
- Nater, U. M. & Rohleder, N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, (in press).
- Nelson, R. J. (2005). *An introduction to behavioral endocrinology*. (3 ed.) Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Ng, V., Koh, D., Mok, B. Y., Chia, S. E., & Lim, L. P. (2003). Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *J.Dent.Educ.*, *67*, 1091-1094.
- 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*, 133-141.
- Ohl, F., Michaelis, T., Vollmann-Honsdorf, G. K., Kirschbaum, C., & Fuchs, E. (2000). Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 357-363.
- Okuda, S., Rooyendaal, B., & McGaugh, J. L. (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *101*, 853-858.
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp.Brain Res.*, *133*, 33-43.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum.Brain Mapp.*, *25*, 46-59.
- Passingham, D. & Sakai, K. (2004). The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr.Opin.Neurobiol*, *14*, 163-168.
- Passingham, R. E. (1985). Memory of monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in prefrontal cortex. *Behav.Neurosci.*, *99*, 3-21.
- Patel, P. D., Katz, M., Karssen, A. M., & Lyons, D. M. (2008). Stress-induced changes in corticosteroid receptor expression in primate hippocampus and prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, *33*, 360-367.
- 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*, 383-392.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Perlman, W. R., Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2007). Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiol.Aging.*, 28, 447-458.
- Perlstein, W. M., Elbert, T., & Stenger, V. A. (2002). Dissociation in human prefrontal cortex of affective influences on working memory-related activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S A*, 99, 1736-1741.
- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp.Brain Res.*, 133, 44-54.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 360, 781-795.
- Phelps, E. A. & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48, 175-187.
- Porcelli, A. J., Cruz, D., Wenberg, K., Patterson, M. D., Biswal, B. B., & Rypma, B. (2008). The effects of acute stress on human prefrontal working memory systems. *Physiol Behav.*, 95, 282-289.
- Postle, B. R., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 96, 12959-12964.
- Postle, B. R. & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 8, 107-115.
- Pritzel, M., Brand, M., & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Pruessner, J. C., Baldwin, M. W., Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Lord, C. et al. (2005). Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage.*, 28, 815-826.
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Khalili-Mahani, N., Engert, V., Pruessner, M., Buss, C. et al. (2007). Deactivation of the limbic system during acute psychosocial stress: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance Imaging studies. *Biol.Psychiatry*.
- 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., Hellhammer, D., & Kirschbaum, C. (1999). Low self-esteem, induced failure and the adrenocortical stress response. *Personality and Individual Differences*, 27, 477-489.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. et al. (2008). *Principles of Cognitive Neuroscience*. Sinauer.
- Radley, J. J. & Morrison, J. H. (2005). Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res.Rev.*, 4, 271-287.
- Ramsay, M. C. & Reynolds, C. R. (1995). Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). *Neuropsychol.Rev.*, 5, 151-171.
- Redick, T. S. & Engle, R. W. (2006). Working Memory Capacity and Attention Network Test Performance. *Applied Cognitive Psychology*, 70, 713-721.
- Renard, G. M., Suarez, M. M., Levin, G. M., & Rivarola, M. A. (2005). Sex differences in rats: effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. *Physiol Behav.*, 85, 363-369.
- Repovs, G. & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience.*, 139, 5-21.
- Reul, J. M., Gesing, A., Droste, S., Stec, I. S., Weber, A., Bachmann, C. et al. (2000). The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur.J.Pharmacol.*, 405, 235-249.
- Reynolds, C. R. (1997). Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 12, 29-40.
- Richardson, J. T. (2007). Measures of short-term memory: a historical review. *Cortex.*, 43, 635-650.
- Robinson, S. J., Sunram-Lea, S. I., Leach, J., & Owen-Lynch, P. J. (2008). The effects of exposure to an acute naturalistic stressor on working memory, state anxiety and salivary cortisol concentrations. *Stress*, 11, 115-124.
- 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. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 33, 69-84.
- 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., Wolf, J. M., Maldonado, E. F., & Kirschbaum, C. (2006). The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology*, 43, 645-652.
- Roosendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem*, 78, 578-595.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Roosendaal, B. (2003). Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 27, 1213-1223.
- Roosendaal, B., Hahn, E. L., Nathan, S. V., de Quervain, D. J., & McGaugh, J. L. (2004a). Glucocorticoid effects on memory retrieval require concurrent noradrenergic activity in the hippocampus and basolateral amygdala. *J.Neurosci.*, 24, 8161-8169.
- Roosendaal, B., McReynolds, J. R., & McGaugh, J. L. (2004b). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment. *J.Neurosci.*, 24, 1385-1392.
- Roosendaal, 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.
- Sajadi, A. A., Samaei, S. A., & Rashidy-Pour, A. (2006). Intra-hippocampal microinjections of anisomycin did not block glucocorticoid-induced impairment of memory retrieval in rats: an evidence for non-genomic effects of glucocorticoids. *Behav.Brain Res.*, 173, 158-162.
- Sanchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J.Neurosci.*, 20, 4657-4668.
- Sauro, M. D., Jorgensen, R. S., & Pedlow, C. T. (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review. *Stress*, 6, 235-245.
- Schedlowski, M., Wiechert, D., Wagner, T. O., & Tewes, U. (1992). Acute psychological stress increases plasma levels of cortisol, prolactin and TSH. *Life Sci.*, 50, 1201-1205.
- Schneider, F., Koch, K., Reske, M., Kellermann, T., Seiferth, N., Stocker, T. et al. (2006). Interaction of negative olfactory stimulation and working memory in schizophrenia patients: development and evaluation of a behavioral neuroimaging task. *Psychiatry Res.*, 144, 123-130.
- Scholz, U., La, M. R., Nater, U. M., Aberle, I., Ehlert, U., Hornung, R. et al. (2009). Go no-go performance under psychosocial stress: Beneficial effects of implementation intentions. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 91(1), 89-92.
- 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., 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, 52-61.
- Schoofs, D., Preuss, D., & Wolf, O. T. (2008b). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology.*, 33, 643-653.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Seeman, T. E., Berkman, L. F., Gulanski, B. I., Robbins, R. J., Greenspan, S. L., Charpentier, P. A. et al. (1995). Self-esteem and neuroendocrine response to challenge: MacArthur studies of successful aging. *J.Psychosom.Res.*, 39, 69-84.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *American Scientist*, 61, 692-699.
- Selye, H. (1998). A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 10, 230-231.
- Selye, H. & Fortier, C. (1950). Adaptive reaction to stress. *Psychosom.Med.*, 12, 149-157.
- Smeets, T., Jelacic, M., & Merckelbach, H. (2006). The effect of acute stress on memory depends on word valence. *Int.J.Psychophysiol.*, 62, 30-37.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Spangler, G. (1997). Psychological and physiological responses during an exam and their relation to personality characteristics. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 423-441.
- Starcke, K., Wolf, O. T., Markowitsch, H. J., & Brand, M. (2008). Anticipatory stress influences decision making under explicit risk conditions. *Behav.Neurosci.*, 122, 1352-1360.
- Sternberg, S. (1966). High-Speed Scanning in Human Memory. *Science*, 153, 652-654.
- Stowell, J. R. (2003). Use and abuse of academic examinations in stress research. *Psychosom.Med.*, 65, 1055-1057.
- Thier, P. (2006). Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In H.-O.Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (2 ed., pp. 471-478). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Turner, M. L. & Engle, R. W. (1989). Is Working Memory Capacity Task Dependent? *Journal of Memory and Language*, 28, 127-154.
- Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. (2006). Funktionen frontaler Strukturen. In H.-O.Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (2 ed., pp. 479-488). Heidelberg: Spektrum Medizin Verlag.
- Van Cauter, E. (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm.Res.*, 34, 45-53.
- van Doornen, L. J. & van Blokland, R. W. (1992). The relationship between cardiovascular and catecholamine reactions to laboratory and real-life stress. *Psychophysiology.*, 29, 173-181.
- van Eck, M. M., Nicolson, N. A., Berkhof, H., & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biol.Psychol.*, 43, 69-84.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- 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.
- Vedhara, K., Hyde, J., Gilchrist, I. D., Tytherleigh, M., & Plummer, S. (2000). Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 535-549.
- Velasco, M., Gomez, J., Blanco, M., & Rodriguez, I. (1997). The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *Am.J.Ther.*, *4*, 34-38.
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, *18*, 247-256.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect.Behav.Neurosci.*, *3*, 255-274.
- Wang, J., Korczykowski, M., Rao, H., Fan, Y., Pluta, J., Gur, R. C. et al. (2007). Gender difference in neural response to psychological stress. *Soc.Cogn Affect.Neurosci.*, *2*, 227-239.
- 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. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, *102*, 17804-17809.
- 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*, 985-94, 924.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R Manual: Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc. (The Psychological Corporation).
- Weekes, N., Lewis, R., Patel, F., Garrison-Jakel, J., Berger, D. E., & Lupien, S. J. (2006). Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. *Stress*, *9*, 199-206.
- Wetherell, M. A., Crown, A. L., Lightman, S. L., Miles, J. N., Kaye, J., & Vedhara, K. (2006). The four-dimensional stress test: psychological, sympathetic-adrenal-medullary, parasympathetic and hypothalamic-pituitary-adrenal responses following inhalation of 35% CO<sub>2</sub>. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 736-747.
- Wolf, O. T. (2006). Effects of stress hormones on the structure and function of the human brain. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. *1*, 623-632.
- Wolf, O. T. (2003). HPA axis and memory. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab*, *17*, 287-299.
- Wolf, O. T. (2008). The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. *Acta Psychol.(Amst)*., *127*, 513-531.

## LITERATURVERZEICHNIS (KAPITEL 1-2 & 7-8)

- Wolf, O. T., Convit, A., McHugh, P. F., Kandil, E., Thorn, E. L., De Santi, S. et al. (2001). Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behav.Neurosci.*, 115, 1002-1011.
- Wolf, O. T., Minnebusch, D., & Daum, I. (2009). Stress impairs acquisition of delay eyeblink conditioning in men and women. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 91, 431-436..
- Xing, G. Q., Russell, S., Webster, M. J., & Post, R. M. (2004). Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Int.J.Neuropsychopharmacol.*, 7, 143-153.
- Yehuda, R. (2000). Biology of posttraumatic stress disorder. *J.Clin.Psychiatry*, 61 Suppl 7, 14-21.
- Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1071, 137-166.
- Yehuda, R. & McEwen, B. S. (2004). Protective and damaging effects of the biobehavioral stress response: cognitive, systemic and clinical aspects: ISPNE XXXIV meeting summary. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1212-1222.
- Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Cowen, P. J. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 145, 260-266.
- Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G., & Arnsten, A. F. (1997). Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J.Neurosci.*, 17, 8528-8535.
- Zilles, K. & Rehkaemper, G. (1998). *Funktionelle Neuroanatomie*. (3 ed.) Berlin: Springer-Verlag.
- Zorawski, M., Blanding, N. Q., Kuhn, C. M., & LaBar, K. S. (2006). Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning. *Learn.Mem.*, 13, 441-450.



**Personalien**

Name: Dipl.-Psych. Daniela Schoofs

Büro Adresse: Ruhr-Universität Bochum  
Fakultät für Psychologie  
AE Kognitionspsychologie  
Universitätsstraße 150  
44801 Bochum

e-mail Adresse: daniela.schoofs@rub.de

**Schulbildung und Universitätslaufbahn**

1984-1988 Grundschule Moers/ Eick-Ost

1988-1997 Weiterführende Schule "Gymnasium Rheinkamp", Moers

1997- 1998 Studium: Rechtswissenschaften, Heinrich-Heine Universität  
Düsseldorf

1998-2004 Studium: Psychologie, Ruhr-Universität Bochum

2004 Diplom in Psychologie, Ruhr-Universität Bochum

Diplomarbeitsthema:

*Einfluss visueller Interferenzen auf das Arbeitsgedächtnis:  
Verhaltensphysiologie an Tauben*  
(Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Onur Güntürkün)

**Weiterführende Ausbildung**

2001 NeuroNord Intensiv Kurs: „Funktionelle Neuroanatomie I“,  
Ruhr-Universität Bochum

2001 NeuroNord Intensiv Kurs: „Funktionelle Neuroanatomie II“,  
Universität Bremen

2002 Interdisziplinäres Graduiertenkolleg 2002: „Autonomie und  
Emotionen“,  
Günne am Möhnesee

2004 BION 2<sup>nd</sup> Spring-School: „Funktionelle Magnetresonanz-tomographie  
in der psychologischen Forschung“,  
Justus-Liebig-Universität Giessen

### **Beruflicher Werdegang**

2001-2004	Studentische Hilfskraft am Institut für Kognitive Neurowissenschaften, Ruhr-Universität Bochum
2004-2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Chronobiologie, Leibniz Institut für Arbeitsforschung, Dortmund
2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Psychoneuroendokrinologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
2005-2007	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Psychologie und Sport Wissenschaften, Universität Bielefeld
Seit 2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Kognitionspsychologie, Ruhr- Universität Bochum

### **Stipendien**

2007	Rektoratsstipendium (Abschlussfinanzierung der Promotion), Universität Bielefeld
2009	Reisestipendium 2 <sup>nd</sup> DGPA Spring School. The ABC of Stress: Psychological Assessment, Basics and Consequences. Volkswagen Stiftung

### **Publikationen**

#### ***Zeitschriftenartikel (peer reviewed)***

**Schoofs D**, Wolf OT (2009). Stress and memory retrieval in women: No strong impairing effect during the luteal phase. Behavioral Neuroscience (in press).

Het S, Rohleder N, **Schoofs D**, Kirschbaum C, Wolf OT (2009). Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. Psychoneuroendocrinology (in press).

Preuss D, **Schoofs D**, Wolf OT (2009). Associations between endogenous cortisol levels and emotional memory in young women: Influence of encoding instructions. Stress, in press.

Hausmann M, **Schoofs D**, Rosenthal HE & Jordan K (2009). Interactive effects of sex hormones and gender stereotypes on cognitive sex differences - A psychobiosocial approach. Psychoneuroendocrinology, 34(3): 389-401.

**Schoofs D**, Preuss D, Wolf OT (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. Psychoneuroendocrinology; 33(5): 643-653.

**Schoofs D**, Hartmann R, Wolf OT (2008).  
Neuroendocrine stress responses to an oral academic exam: No influence of sex, repeated participation and personality traits.  
Stress; 11(1): 52-61.

***Zeitschriftenartikel (peer reviewed; in Revision oder eingereicht)***

**Schoofs D**, Wolf OT, Smeets T (under revision).  
Cold pressor stress impairs performance on working memory tasks requiring executive functions in healthy young men.  
Behavioral Neuroscience.

Preuss D, **Schoofs D**, Wolf OT (submitted).  
The stressed student: Influence of written exams and oral presentations on salivary cortisol levels in university students.  
Stress.

***Konferenzbeiträge***

*Poster*

**Schoofs D**, Wolf OT, Smeets T (2009).  
The influence of Cold Pressor Stress on two different working memory tasks varying in their demand on executive functions.  
2<sup>nd</sup> DGPA Springschool: The ABC of Stress, Dresden.

**Schoofs D** & Wolf OT (2008).  
Effects of psychosocial stress on working memory: Is there an influence of task difficulty and emotional valence?  
XXIX International Congress of Psychology (ICP), Berlin.

Folta K, Wolf OT, Treue S, **Schoofs D** (2008).  
Effects of gab-saliency in human interval timing: Extension of subjective time depends on complexity and not emotion of visual gaps.  
XXIX International Congress of Psychology (ICP), Berlin.

**Schoofs D** & Wolf OT (2008).  
Acute stress and delayed memory retrieval: no effects of a psychosocial stressor in women.  
39<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE), Dresden.

Preuss D, **Schoofs D**, Wolf OT (2008).  
Neuroendocrine responses to academic stress.  
39<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE), Dresden.

Wolf OT, Preuss D, **Schoofs D** (2007).  
Psychosocial stress influences working memory and semantic memory in humans.  
Neuroscience 2007, the Society's 37<sup>th</sup> annual meeting.

Preuss D, **Schoofs D**, Wolf OT (2007).

The influence of psychosocial Stress on semantic memory.

Fachtagung "Psychologie und Gehirn" der Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA) zusammen mit der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Dortmund.

**Schoofs D**, Hartmann R, Wolf OT (2006).

Vergleich der neuroendokrinen Stressreaktion zwischen einem Labor- und einem "real-life-situation" Stressor.

In: Experimentelle Psychologie: Beiträge zur 48. Tagung experimentell arbeitender Psychologen, Hecht H, Berti S, Meinhardt G, Gamer M (Hrsg.), Pabst Verlag, Lengerich, ISBN: 3-89967-300-X.

Wolf OT, **Schoofs D**, Kuhlmann S (2006).

Stress, cortisol and memory retrieval in humans: Is there an influence of sex?

Neuroscience 2006, the Society's 36<sup>th</sup> annual meeting.

**Schoofs D**, Schwarz A, Manns M, Hellmann B, Güntürkün O & Diekamp B (2003).

Zenk immunoreactivity after reversal learning in the avian forebrain.

Göttingen Neurobiology Report 2003, Proceedings of the 6<sup>th</sup> Meeting of the German Neuroscience Society.

#### *Vorträge*

**Schoofs D** & Wolf OT (2008).

Are the effects of stress on working memory modulated by task difficulty and emotionality of the used stimuli?

Fachtagung "Psychologie und Gehirn" der Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA) zusammen mit der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Magdeburg.

**Schoofs D**, Preuss D, Wolf OT (2007).

Acute psychosocial stress induces working memory impairments.

Fachtagung „Psychologie und Gehirn“ der Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA) zusammen mit der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Dortmund.

**Schoofs D**, Preuss D, Wolf OT (2007).

Beeinflusst akuter Stress das Arbeitsgedächtnis?

In: Beiträge zur 49. Tagung experimentell arbeitender Psychologen,

Wender KF, Mecklenbräuker S, Rey GD, Wehr T (Hrsg.), Pabst Verlag, Lengerich, ISBN: 978-3-89967-371-5.

**Schoofs D**, Kuhlmann S, Wolf OT (2006).

Stress and memory retrieval: In search for sex differences

Fachtagung „Psychologie und Gehirn“ der Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA) zusammen mit der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs).

Hausmann M, **Schoofs D**, Jordan K (2006).

Interaction between sex hormones and gender stereotypes on cognitive sex differences

Fachtagung „Psychologie und Gehirn“ der Deutsche Gesellschaft für Psychophysiologie und ihre Anwendung (DGPA) zusammen mit der Fachgruppe Biologische Psychologie und Neuropsychologie der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Dresden.

**Schoofs D**, Marks A, Griefahn B (2005).

Der Einfluss von lärmbedingten Schlafstörungen auf die ereigniskorrelierten Potentiale während einer Task-Switching Aufgabe.

Vortrag auf dem 51. Kongress der Gesellschaft für Arbeitswissenschaften, Gesellschaft für Arbeitswissenschaft e.V., Heidelberg.

*Eingeladene Vorträge*

**Schoofs D** (2008).

Ist der Stress an allem schuld? Wie Hormone unser Verhalten beeinflussen.

Neurobiologisches Forschungskolloquium „Cognitive Neuroscience and Education“, Institut für Psychologie, Stiftung Universität Hildesheim.

**Lehre**

- |          |  |
|----------|--|
| SS 09    | Ruhr- Universität Bochum/ Bachelor Psychologie<br>Kognition II: Sprache, Denken & Problemlösung<br><i>Seminar</i>                  |
| WS 08/09 | Ruhr- Universität Bochum/ Bachelor Psychologie<br>Kognition I: Wahrnehmen, Aufmerksamkeit & Gedächtnis<br><i>Seminar</i>           |
| SS 08    | Ruhr- Universität Bochum/ Bachelor Psychologie<br>Kognition II: Sprache, Denken & Problemlösung<br><i>Seminar</i>                  |
| WS 07/08 | Ruhr- Universität Bochum/ Bachelor Psychologie<br>Kognition I: Wahrnehmen, Aufmerksamkeit & Gedächtnis<br><i>Seminar</i>           |
| SS 07    | Universität Bielefeld/ Hauptfach Psychologie<br>Der Einfluss von Emotion auf Kognition<br><i>Empirisches Beobachtungspraktikum</i> |
| WS 06/07 | Universität Bielefeld/ Hauptfach Psychologie<br>Geschlechtsunterschiede in kognitiven Fertigkeiten<br><i>Seminar</i>               |
| SS 06    | Universität Bielefeld/ Hauptfach Psychologie<br>Emotionales Gedächtnis<br><i>Empirisches Beobachtungspraktikum</i>                 |
| WS 05/06 | Universität Bielefeld/ Psychologie Diplom<br>Emotionales Gedächtnis: Grundlagen und Forschungsansätze.<br><i>Seminar</i>           |

**Bochum, den 06.06.2009**

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertationsschrift eigenständig und ausschließlich von meiner Person verfasst wurde, ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe und sie weder in der vorliegenden noch in einer abweichenden Fassung in einer anderen Fakultät bisher vorgelegen hat.

*Daniela Schoofs*