

Stress, Cortisol und Gedächtnisleistung im Alter

Stress, cortisol and memory in aging

Oliver T. Wolf

Zusammenfassung

Inwieweit hat Stress besonders im Alter negative Auswirkungen auf das menschliche Gedächtnis und welche Rolle spielt hierbei die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindendachse (HHNA)? Die vorliegende Übersichtsarbeit geht dieser Frage nach und zeigt, dass im Alter spezifische Veränderungen der HHNA auftreten. Diese sind mit Verschlechterungen im deklarativen Gedächtnis assoziiert. Inwieweit diesen Veränderungen strukturelle ZNS-Veränderungen im Sinne einer Hippocampusatrophie zu Grunde liegen, oder ob sie eher akute und reversible Phänomene widerspiegeln ist noch unzureichend untersucht worden. Darüber hinaus wird deutlich, dass bessere Erklärungen für die große interindividuelle Variabilität notwendig sind. In diesem Bereich erscheinen sowohl genetische Ansätze als auch eine verstärkte Beachtung des lokalen Steroidhormonmetabolismus vielversprechend. Ein verbessertes Verständnis der Auswirkungen von Stress auf das alternde Gehirn wird mittelfristig zu einer gezielteren und effektiveren Prävention und Therapie von altersassoziierten Gedächtnisdefiziten führen.

Schlagworte

Alter, Cortisol, Gedächtnis, Hippocampus, Stress

Abstract

Does stress have a negative impact on memory during human aging and which role is played by the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis? The present review tries to answer this question by summarizing specific age associated changes of the HPA axis. These are associated with declarative memory impairments. Whether these impairments reflect structural changes (hippocampal atrophy) or rather acute reversible phenomena is incompletely investigated. In addition a better explanation for the large interindividual variance is needed. In this field genetic approaches as well as an increased attention to local steroid metabolism are very promising. An enhanced understanding of the effects of stress on the aging brain will lead to a more targeted and more efficient prevention and therapy of age associated memory deficits.

Key-Words

Aging, Cortisol, Hippocampus, Memory, Stress

1 Einleitung

Stress ist ein fester Bestandteil in unserem Leben. Tagtäglich erleben wir Episoden, welche wir als stressig oder belastend empfinden. Situationen welche durch Neuigkeit, Unvorhersehbarkeit oder Unkontrollierbarkeit charakterisiert sind, werden zum Beispiel von den meisten Menschen als stressig empfunden (Mason, 1968). Hinzu kommt als weiterer Stressauslöser eine erlebte Bedrohung unseres sozialen Selbst zum Beispiel durch einen Auftritt vor Kollegen oder Vorgesetzten (Dickerson & Kemeny, 2004). Solche Situationen, in welchen wir unsere Reputation und unseren Status gefährdet sehen, sind für uns Menschen als „soziale Tiere“ besonders relevant und daher potentiell besonders belastend. Die vorliegende Übersichtsarbeit geht der Frage nach ob sich die (hormonelle) Reaktion auf Stress im höheren Alter verändert und ob diese Veränderungen direkt oder indirekt Auswirkungen auf kognitive Funktionen (mit dem Fokus auf Langzeitgedächtnisfunktionen) ausüben.

2 Stresssysteme

Stress führt zu einer gesteigerten Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und der Hypothalamus-

Hypophysen-Nebennierenrindendachse (HHNA) (siehe Abbildung 1). Die gesteigerte Aktivierung des SNS bereitet den Organismus auf die sogenannte „fight or flight“ Reaktion vor. Der Körper wird in Alarmbereitschaft versetzt und auf schnelles physisches Handeln vorbereitet. Unter anderem wird die Herzfrequenz und der Blutdruck erhöht um Muskeln und Gehirn ausreichend mit Sauerstoff und Glukose zu versorgen (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Die Reaktion der HHNA tritt zeitlich etwas verzögert ein und stellt die zweite Welle der Stressantwort dar. Corticotrophin-Releasing-Hormone (CRH) aus dem paraventriculären Kern des Hypothalamus gelangt über das Pfortadersystem zur Hypophyse, welche hierauf Adrenocorticotropin (ACTH) in den Blutkreislauf ausschüttet. ACTH verursacht einen Anstieg des Nebennierenrindenhormons Cortisol (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Beide Hormonsysteme unterstützen in interaktiver Weise die Adaptation an veränderte Umweltsprüche indem sie unter anderem den Glukosehaushalt regulieren und in einer akuten Stresssituation irrelevante Körperfunktionen (zum Beispiel Verdauungssystem und Fortpflanzungssystem) unterdrücken. Cortisol, das primäre Glucocorticoid (GC) des Menschen übt im Körper mannigfaltige Wirkungen aus. Besonders bedeutsam sind unter anderem seine Einflüsse auf das Immunsystem (suppressiv), den Metabolismus (katabolisch) und die Knochendichte (inhibitorisch) (Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Nach Sapolsky können die komplexen Einflüsse der GCs im Stresskontext je nach System und Zeitpunkt permissiv, stimulierend, suppressiv oder präperativ sein (Sapolsky et al., 2000).

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Oliver T. Wolf, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Psychologie, Kognitionspsychologie, GAFO 02/386, Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum. Telefon: +49 (0)234 32 28670 (Sekretariat), Telefon: +49 (0)234 32 22670 (Durchwahl), Fax: +49 (0)234 32 14308, E-mail: oliver.t.wolf@rub.de.

Darüber hinaus kann Cortisol als lipophiles Hormon die Blut-Hirnschranke überwinden und im zentralen Nervensystem (ZNS) Effekte ausüben. Diese werden über zwei Rezeptoren vermittelt, den Mineralocorticoid (MR)- und den Glucocorticoid (GR) Rezeptor (auch Typ I und Typ II Rezeptor genannt). Beide Rezeptoren unterscheiden sich sowohl in ihrer Affinität (höhere Affinität des MRs für Cortisol) als auch in ihrer Distribution im ZNS (Joels et al., 2008). In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass es neben den klassischen intrazellulären Cortisol-bindenden Rezeptoren auch membranständige MRs und GRs gibt, welche rapide non-genomische Effekte der GCs vermitteln (Joels et al., 2008; Roozendaal et al., 2010).

3 Altersassoziierte Veränderungen der HHNA

Im höheren Lebensalter treten charakteristische Veränderungen der HHNA auf. Diese betreffen sowohl die basale Aktivität des Systems als auch die Reaktion des Systems auf psychologische oder pharmakologische Stimulierung. Basale Cortisolkonzentrationen unterliegen substanziellen circadianen Schwankungen. Morgens mit dem Aufwachen kommt es zu einer Stimulierung der HHNA welche zur sogenannten Cortisol-Aufwachreaktion (engl. Cortisol Awakening Response, CAR) führt (Fries et al., 2009; Pruessner et al., 1997). Anschließend fallen die Werte über den Tag hinweg kontinuierlich ab und erreichen in der ersten Nachthälfte ihren Tiefstwert, den Nadir. In der zweiten Nachthälfte steigen die Cortisolkonzentrationen dann wieder an (Van Cauter et al., 1996). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die basale HHNA-Aktivität mit dem Alter leicht zunimmt, wobei eine große interindividuelle Varianz zu bestehen scheint (zum Beispiel Lupien et al., 1996; Van Cauter et al., 1996). Besonders deutlich sind die Änderungen während der ersten Nachthälfte (Dodt et al., 1994; Van Cauter et al., 1996).

Altersassoziierte Veränderungen in der Reaktivität der HHNA wurden ebenfalls in zahlreichen Studien dokumentiert. Hierbei wurde sowohl die Stimulation der Achse durch pharmakologische oder psychosoziale Paradigmen untersucht (Kudielka et al., 2004; Strahler et al., 2010), als auch das negative Feedback der Achse durch die Gabe von Dexamethasone oder die kombinierte Gabe von Dexamethasone gefolgt von CRH (Heuser et al., 1994). Auch wenn die Studienlage, angesichts der Heterogenität des Alterungsprozesses nicht überraschend, nicht einheitlich ist, so kann man doch zusammenfassend festhalten, dass es solide Hinweise auf eine verstärkte Reaktivität der HHNA und ein verschlechtertes negatives Feedback gibt. So trugen zum Beispiel Otte und Mitarbeiter in einer Meta-Analyse im Jahre 2005 insgesamt 45 Studien zusammen, welche die HHNA Reaktion auf unterschiedlichste, meist pharmakologische Provokationen (engl. „challenges“) untersuchten (Otte et al., 2005). Es zeigte sich, dass über alle Studien gemittelt,

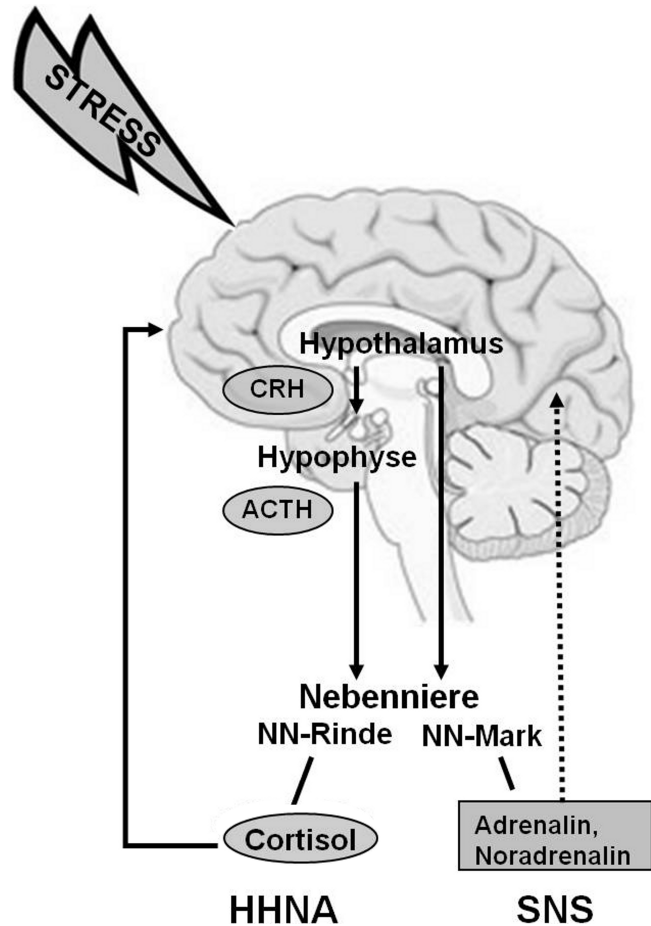


Abbildung 1: Zwei Stresssysteme im Organismus: Stress führt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachsenachse (HHNA). Die erste schnelle Reaktion wird durch das SNS orchestriert. In Reaktion auf nervale Stimulation wird aus dem Nebennierenmark (Nor)adrenalin freigesetzt. Diese Hormone können die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren, können jedoch indirekt, über Stimulation des Vagus Nerv noradrenerge Zentren im Gehirn erregen (siehe hierzu Roozendaal et al., 2006). Die Reaktion der HHNA tritt zeitlich etwas verzögert ein und stellt die zweite Welle der Stressantwort dar. Corticotrophin-Releasing-Hormone (CRH) aus dem paraventriculären Kern des Hypothalamus gelangt über das Pfortadersystem zur Hypophyse, welche hierauf Adrenocorticotropin (ACTH) in den Blutkreislauf ausschüttet. ACTH stimuliert die Nebennierenrinne, welche hierauf Cortisol freisetzt (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Cortisol kann als lipophiles Hormon die Blut-Hirn-Schranke überwinden und dort an zwei unterschiedlichen Rezeptoren (Mineralocorticoid (MR)- und den Glucocorticoid (GR) Rezeptor) wirken.

eine statistisch signifikante Erhöhung der HHNA-Reaktivität vorhanden war. Die Effektgröße hierbei war von mittlerer Größe (Cohens $d = 0.42$). Interessanterweise beobachteten die Autoren, dass die Veränderungen bei Frauen dreimal so stark waren als bei Männern. Dieser Befund verdeutlicht, dass bei Altersstudien wie auch bei Stressstudien das Geschlecht der Studienteilnehmer berücksichtigt werden sollte

(Wolf & Kudielka, 2008). Bezüglich der von Otte meta-analytisch dokumentierten Geschlechtsunterschiede, muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese eventuell besonders stark oder gar ausschließlich bei pharmakologischen Provokationstests zu beobachten sind.

Mehrere große laborexperimentelle Studien beobachteten ein umgekehrtes Ergebnismuster. In diesen Studien wurde psychosozialer Stress mittels des Trierer Sozialstresstest (TSST) induziert. Im TSST muss der Proband vor einem sehr reservierten Gremium aus zwei Versuchsleitern an einem fingierten Bewerbungsgespräch und einer anschließenden Kopfrechenaufgabe teilnehmen. Darüber hinaus wird die Leistung der Probanden mittels Videokamera aufgezeichnet. In den TSST-Studien war ausschließlich bei den älteren Männern eine gesteigerte Cortisolreaktion auf den Stressor zu beobachten, nicht jedoch bei den älteren Frauen (Kudielka et al., 2004; Strahler et al., 2010). Inwieweit die Ergebnisse spezifisch für diesen psychosozialen Laborstressor ist, sollte in zukünftigen Studien mit anderen Laborstressoren untersucht werden.

Ein weiterer Faktor, welcher die teils heterogene Befundlage erklären könnte, ist das Alter der untersuchten Probanden. In der Meta-Analyse von Otte schwankt der Mittelwert der als „alt“ klassifizierten Probanden von 45 bis 79 Jahre. Mögliche Unterschiede der Studienergebnisse können daher auch auf mögliche Unterschiede in der Stichprobenauswahl zurückgehen.

4 Stress und Gedächtnis

Der Fokus der vorliegenden Übersichtsarbeit liegt auf dem Langzeitgedächtnis (LZG). Dieses lässt sich gemäß seinem Inhalt in deklarative und non-deklarative Komponenten unterteilen. Beim deklarativen Gedächtnis können semantische von episodischen Inhalten unterschieden werden (Squire & Zola-Morgan, 1991). Der im medialen Temporallappen gelegene Hippocampus ist nach neueren Erkenntnissen besonders für das episodische Gedächtnis von Relevanz (Nadel et al., 2000).

Die Auswirkungen von Stress auf die Gedächtnisleistung sind komplex. Viele moderierende Faktoren sind inzwischen charakterisiert worden. Unter anderem ist es wichtig die Effekte von akutem Stress denen von chronischem Stress gegenüberzustellen.

4.1 Wie akuter Stress das Gedächtnis beeinflusst

Stress und die damit einhergehende Aktivierung des SNS und der HHNA üben einen fördernden Einfluss auf die Konsolidierung (Verfestigung) von Gedächtnisinhalten im Langzeitgedächtnis aus (in Übersicht bei Joels et al., 2006; Roozendaal et al., 2009; Wolf, 2009). Im Tierexperiment konnte wiederholt gezeigt werden, dass GC Injektionen direkt nach

dem Aufgabenerwerb (also zu Beginn der Konsolidierungsphase) positive Auswirkungen auf die Konsolidierung ausüben. Im Humanbereich konnte meine Arbeitsgruppe mehrfach nachweisen, dass „post-learning“ Stress zu einer verbesserten Gedächtniskonsolidierung führte (Preuß & Wolf, 2009; Smeets et al., 2008). Diesen Effekten liegt eine Interaktion von Noradrenalin und den GCs im basolateralen Kern der Amygdala zu Grunde. Dieser stimuliert den Hippocampus, was zu einer verbesserten Konsolidierung des unter Stress erworbenen Materials führt (Roozendaal et al., 2009).

Im Gegensatz zu den fördernden Effekten auf die Konsolidierung stehen die beeinträchtigenden Effekte auf den Gedächtnisabruf. Unter Stress, beziehungsweise in einem Zustand erhöhter GCs ist der Abruf aus dem Gedächtnis erschwert. Dies wurde in zahlreichen Tier- und Humanstudien gezeigt. Studien der eigenen Arbeitsgruppe konnten mehrfach zeigen, dass unterschiedliche Laborstressoren den Gedächtnisabruf beeinträchtigen (Kuhlmann et al., 2005b; Merz et al., 2010; Schwabe & Wolf, 2009; Smeets et al., 2008). Ähnliche Befunde ließen sich nach oraler oder intravenöser Cortisoladministration zeigen (Buss et al., 2004; Kuhlmann et al., 2005a; Wolf et al., 2001). In einer funktionellen Bildgebungsstudie konnte darüber hinaus demonstriert werden, dass Cortisol zu einer reduzierten Aktivität des Hippocampus während einer Gedächtnisabrufaufgabe führt (Oei et al., 2007). Der interessierte Leser sei auf folgende aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen (de Quervain et al., 2009; Wolf, 2009). Roozendaal interpretiert die oben geschilderten Befunde dahingehend, dass Stress das Gehirn in einen Konsolidierungsmodus versetzt, welcher mit einem temporären Abrufdefizit einhergeht (Roozendaal et al., 2006). Wir erinnern uns also an eine stressreiche Episode besonders gut, in dieser Episode haben wir jedoch Probleme auf vorher gelerntes Material zurückzugreifen. Dieser beeinträchtigte Gedächtnisabruf könnte zum Beispiel auch für die Arzt-Patienten-Interaktion relevant sein. Es muss davon ausgegangen werden, dass Patienten unter Stress nicht alle relevanten Informationen (zum Beispiel über bisherige Behandlungen, aktuelle oder frühere Medikamenteneinnahme et cetera) abrufen können.

Im Kontext der vorliegenden Übersichtsarbeit stellt sich jetzt die Frage, welche Hinweise es dafür gibt, dass sich mit dem Alter die Sensitivität für Stresseffekte verändert. Werden ältere Menschen durch akuten Stress stärker in ihrer Gedächtnisleistung beeinträchtigt? Experimentelle Humanstudien zu diesem Thema sind bisher überraschenderweise sehr rar. Studien des Autors konnten zeigen, dass der Gedächtnisabruf nach einer pharmakologischen Cortisolgabe bei jungen und älteren Probanden gleichermaßen beeinträchtigt war (Wolf et al., 2001). Ein anderes Bild ergab sich jedoch, als basale körpereigene Cortisolspiegel während einer funktionellen Bildgebungsstudie untersucht wurden. Junge und ältere Probanden bearbeiteten im Magnetresonanztomographen (MRT) eine Gedächtnisaufgabe. Vor und nach der Testung

wurde mittels Salivetten Speichel zur Cortisolbestimmung gesammelt (Kukulja et al., 2008). Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in ihren Cortisolwerten vor der fMRT Untersuchung, noch in ihrer Cortisolreaktion auf die Untersuchung. Deutliche Unterschiede zwischen jungen und älteren Probanden wurden allerdings in der Beziehung zwischen Cortisol und Gedächtnisleistung/Hirnaktivität sichtbar. Bei jüngeren Probanden war ein Anstieg der Cortisolkonzentrationen während der Aufgabenbearbeitung im fMRT mit einer besseren Gedächtnisleistung und gesteigerter präfrontaler Aktivität assoziiert. Bei den älteren Probanden zeigte sich ein entgegengesetztes Bild. Hier gingen steigende Cortisolspiegel mit einer reduzierten Aktivität im Hippocampus und in verschiedenen präfrontalen Arealen einher. Diese Studie liefert daher erste korrelative Hinweise, dass ältere Probanden eine gesteigerte Sensitivität für Stress haben, beziehungsweise dass Stress bei ihnen stärkere und negativere Effekte auf den Gedächtnisabruf ausübt (Kukulja et al., 2008). Weitere experimentelle Studien zu diesem wichtigen Themenkomplex erscheinen dringend notwendig.

4.2 Wie chronischer Stress das Gedächtnis beeinflusst

Akuter Stress übt, wie im vorherigen Teil dargelegt, reversible Effekte auf die Langzeitgedächtnisleistung und das Arbeitsgedächtnis aus. Im Kontext einer gerontologisch interessierten Psychoneuroendokrinologie scheinen jedoch die chronischen Veränderungen der HHNA-Aktivität und deren Assoziationen mit kognitiven Defiziten von besonderem Interesse zu sein.

Studien an Nagetieren wiesen darauf hin, dass eine gesteigerte Aktivität der HHNA im Alter mit Gedächtniseinbußen und strukturellen Veränderungen im Hippocampus (Neuronenatrophie oder gar Neuronentod) einher gingen (Issa et al., 1990; Landfield et al., 1978; Sapolsky et al., 1986). Dies führte zur Entwicklung der sogenannten Glucocorticoid-Kaskadentheorie, welche postulierte, dass steigende GC-Konzentrationen den Hippocampus schädigen, woraufhin dieser seine Feedbackwirkung auf die HHNA weniger effektiv ausüben kann, was zu einer weiteren Erhöhung der GC-Spiegel (einhergehend mit einem verschlechterten negativen Feedback nach einer HHNA Aktivierung) führt. Die Theorie postulierte, dass so ein Teufelskreis entsteht (Sapolsky et al., 1986). Folgestudien anderer Arbeitsgruppen zeigten jedoch mehrfach, dass langfristige GC-Administration oder chronischer Stress nicht zu einem Neuronentod im Hippocampus führen (Leverenz et al., 1999; Vollmann-Honsdorf et al., 1997). Heutzutage geht man davon aus, dass erhöhte GC Konzentrationen einerseits zu einer Dendritenatrophie in der CA-3 Region des Hippocampus führen und andererseits die Neurogenese im Gyrus Dentatus reduziert (Herbert et al., 2006; McEwen, 2002). Zusammengefasst können diese Veränderungen zu einer Volumenreduktion des Hippocampus führen. Diese neueren Befunde zeigen, dass das System

wesentlich plastischer und flexibler ist, so dass Reversibilität möglich ist und keine automatische „Abwärtsspirale“ eintreten muss.

Inzwischen liegt eine ganze Reihe von Studien vor welche zeigen, dass im Alter höhere Cortisolspiegel mit schlechteren kognitiven Funktionen einhergehen. Die Spezifität der Befunde variiert erwartungsgemäß. In manchen Studien finden sich selektive Assoziationen mit deklarativen Gedächtnisleistungen, wohingegen in anderen Untersuchungen globalere Zusammenhänge mit unterschiedlichen kognitiven Maßen beobachtet werden. All diese Studien stehen vor dem methodischen Problem die basale HHNA-Aktivität der Probanden reliabel und valide zu charakterisieren. Sowohl die großen circadianen Schwankungen des Hormons als auch die substanziale Intraindividuelle Varianz sollten hier erwähnt werden. Eine Bestimmung der Cortisolwerte während eines Laborbesuchs erlaubt zwar eine sehr gut kontrollierte Abnahme der Proben (Blut, Speichel, Urin), jedoch besteht die Möglichkeit, dass die erhobenen Werte nicht charakteristisch für die Cortisolwerte sind, welche im häuslichen/ambulanten Setting gefunden worden wären. Die Fahrt zur Forschungseinrichtung und die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie können, gerade für ältere Probanden, durchaus als stressig empfunden werden (siehe hierzu Lupien et al., 2007). Zukünftige Studien im gerontologischen Bereich könnten davon profitieren Cortisol aus dem Haar der Probanden zu bestimmen. Erste Hinweise der Arbeitsgruppe von Clemens Kirschbaum deuten darauf hin, dass diese Methode eine retroaktive Erfassung der Cortisolwerte der letzten Monate ermöglicht (Kirschbaum et al., 2009).

Angesichts dieser Methodenproblematik ist es umso beachtenswerter wie häufig schon Assoziationen zwischen basalen Cortisolwerten und kognitiven Fertigkeiten im höheren Lebensalter gefunden wurden. Sona Lupien untersuchte ältere Probanden über mehrere Jahre im Längsschnitt. Sie beobachtete, dass Probanden deren Cortisolspiegel im Lauf der Jahre anstiegen in deklarativen Gedächtnistests schlechter abschnitten (Lupien et al., 1994). In einer Folgeuntersuchung mit zwei kleinen Extremgruppen der Originalstichprobe zeigten sich darüber hinaus kleinere Hippocampusvolumina bei denjenigen Probanden, welche steigende Cortisolwerte aufwiesen (Lupien et al., 1998). Seit diesen Publikationen gibt es eine ganze Reihe von Studien, welche von ähnlichen Befunden berichten. Im Querschnitt waren höhere Cortisolkonzentrationen mit schlechteren kognitiven Fertigkeiten assoziiert (Comijs et al., 2010; Lee et al., 2007; MacLulich et al., 2005; Seeman et al., 1997). Die größte Studie zu diesem Thema wurde von Lee und Mitarbeitern publiziert. Im Rahmen der Baltimore-Memory Studie wurden über eintausend ältere Probanden getestet. Höhere Speichelcortisolwerte gingen mit schlechterer Leistung in einer Reihe von kognitiven Tests einher (Lee et al., 2007). Gerade die Studie von Lee macht aber auch ein Problem dieser Forschung deutlich. Speichelcortisolproben wurden hier während der kogni-

tiven Testung erhoben. Die gefundenen Assoziationen wurden im Kontext chronischer Effekte des GC interpretiert. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass es sich auch um akute und damit reversible Effekte gehandelt haben könnte. Akut erhöhte Cortisolspiegel in Reaktion auf die Testung könnten zu schlechteren Leistungen geführt haben (siehe hierzu die Ausführungen zu Beginn dieser Übersichtsarbeit).

Die Plausibilität dieser möglichen Alternativklärung wird durch eine Studie an Arthritis Patienten illustriert (Coluccia et al., 2008). Die Hälfte dieser Patienten war seit längerer Zeit mit GCs behandelt worden, wohingegen die andere Hälfte der Patienten alternative pharmakologische Behandlungen erfuhr und als Kontrollgruppe diente. In einem doppelblinden messwiederholten Design wurden die Auswirkungen einer einmaligen Prednisongabe auf den Gedächtnisabruf untersucht. In der Kontrollgruppe zeigte sich, wie erwartet, ein akuter negativer Effekt der Gabe des GCs auf den Gedächtnisabruf. Interessanterweise zeigte sich das gleiche Ergebnismuster bei den GC-therapierten Patienten. Die einmalige Gabe eines Placebos führte dazu, dass der Gedächtnisabruf besser wurde (Coluccia et al., 2008). Diese Befunde deuten darauf hin, dass es sich hier um akute und reversible Effekte des Hormons handelte und keine Hinweise für chronische, überdauernde Effekte vorlagen. Ähnliche Szenarien lassen sich für ältere Probanden vorstellen, welche durch eine kognitive Testung gestresst sind.

Hinweise auf Assoziationen zwischen basalen Cortisolspiegeln und Gedächtnisleistung erbrachten auch mehrere Studien des Autors. So beobachteten wir zum Beispiel, dass bei Patienten mit „Mild-Cognitive-Impairment (MCI)“ höhere Cortisolspiegel (gemittelt ambulant erhobenes Tagesprofil) mit schlechterer Gedächtnisleistung einherging. In Studien mit älteren Probanden, welche teilweise einen Diabetes Mellitus hatten, beobachteten wir ähnliche Zusammenhänge. Höhere Werte nach Dexamethasongabe (ein Hinweis auf eine verminderte Feedbacksensitivität der HHNA) korrelierten mit schlechterer Gedächtnisleistung, besonders in Tests mit verzögertem Abruf (Bruehl et al., 2009b).

Neben diesen Querschnittsbefunden gibt es mehrere Studien, welche in einem Längsschnittsdesign berichten, dass basale oder über die Zeit ansteigende Cortisolspiegel kognitive Verschlechterungen im Lauf der nächsten Jahre vorhersagen können (Greendale et al., 2000; Karlamangla et al., 2005; Li et al., 2006). Die Befundlage hierzu ist allerdings weniger eindeutig (Comijs et al., 2010) und weitere Studien scheinen notwendig.

In diesem Kontext sollte auf Publikationen aus einer großen Längsschnittstudie aus Chicago hingewiesen werden. Wilson und Kollegen berichteten, dass per Fragebogen erhobene Kennwerte, welche auf eine erhöhte Stresssensitivität hinweisen (unter anderem Neurotizismus) bei gesunden älteren Probanden (Stichprobengröße > 4000) zukünftige kognitive Beeinträchtigungen vorhersagen konnten (Wilson et al., 2005). Auch wenn die möglichen neuroendokrinen Media-

toren dieser Befunde in der zitierten Studie nicht untersucht werden konnten, so illustrieren sie doch, dass Stress als Risikofaktor für das Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen im Alter angesehen werden kann.

Bezüglich der von Lupien et al berichteten Zusammenhänge zwischen Cortisol und Hippocampusatrophie (Lupien et al., 1998) ließen sich diese Befunde in mehreren Querschnittstudien nicht replizieren (Bruehl et al., 2009b; MacLulich et al., 2005). In diesen beiden Studien zeigten sich zwar Zusammenhänge zwischen Cortisol und kognitiven Leistungsparametern, nicht jedoch mit strukturellen Maßen des Hippocampus. Negativen Auswirkungen von Cortisol auf die Gedächtnisleistung älterer Menschen müssen also nicht unbedingt strukturelle Veränderungen im Hippocampus zu Grunde liegen.

Interessanterweise scheint es jedoch einen Marker der HHNA-Aktivität zu geben, der sich wiederholt mit dem Hippocampusvolumen in Beziehung setzen ließ und dies ist die Cortisol Aufwachreaktion (CAR). Erste Studien zu diesem Themenkomplex zeigten, dass sowohl eine globale Amnesie, als auch selektive Schädigungen des Hippocampus zu einem Ausbleiben der CAR führte (Buchanan et al., 2009; Wolf et al., 2005). Dies wurde dahingehend interpretiert, dass der Hippocampus für die Initiierung dieser Aufwachreaktion eventuell im Kontext eines „episodic memory bootings“ verantwortlich ist (siehe hierzu Clow et al., 2010; Fries et al., 2009; Wilhelm et al., 2007). Volumetrische Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass es einen positiven korrelativen Zusammenhang zwischen der Größe der CAR und der Größe des Hippocampus bei jungen und älteren gesunden Probanden gibt (Bruehl et al., 2009a; Pruessner et al., 2005; Pruessner et al., 2007). Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass ein robuster Cortisolanstieg am Morgen unter anderem ein Hinweis auf einen intakten Hippocampus sein kann, wobei andere Einflussfaktoren auf die CAR natürlich nicht ignoriert werden sollten (Clow et al., 2010; Fries et al., 2009).

Zusammenfassend deuten die Humanbefunde zum Zusammenhang zwischen der HHNA und dem Hippocampus darauf hin, dass erhöhte basale Cortisolspiegel mit Hippocampusatrophie einhergehen, gleichzeitig aber eine verringerte Reaktivität der Achse auf akute Stimulation auftritt. Diese Schlussfolgerung wird durch unterschiedliche Patientenstudien unterstützt. So zeigte sich zum Beispiel bei Cushing-Patienten eine negative Beziehung zwischen den stark erhöhten Cortisolwerten und dem Hippocampusvolumen (Starkman et al., 1992). Studien an Patienten mit selektiven Hippocampuschädigungen ergaben hingegen, dass diese weder eine Cortisolaufwachreaktion zeigten, noch eine HHNA Reaktion auf psychosozialen Stress (Buchanan et al., 2004; Buchanan et al., 2009). Insgesamt deuten die Befunde darauf hin, dass der Hippocampus für die Initiierung einer HHNA Reaktion eine wichtige Rolle spielt. Die zitierten Humanbefunde passen nicht zu der Originalversion der Glucocorticoid-Kaskadenhypothese, welche davon ausging,

dass eine GC induzierte Hippocampusschädigung zu einer erhöhten und/oder verlängerten Reaktion der HHNA auf akuten Stress führt (siehe Sapolsky et al., 1986). Eine Übersicht über die Humanbefunde findet sich bei Pruessner und Mitarbeitern (Pruessner et al., 2010).

5 Mögliche Moderatoren der interindividuellen Variabilität der Assoziationen

Bei Untersuchungen zum Thema Stress und Gedächtnisleistung im Alter fällt die substanzielle interindividuelle Varianz auf. Mögliche Ursachen hierfür sollen im Folgenden kurz angedeutet werden.

Immer wieder wird in diesem Kontext von Geschlechtsunterschieden berichtet, allerdings nicht einheitlich. Seeman und Kollegen und ebenso Comijs und Mitarbeiter berichten, dass in ihren Studien Cortisol lediglich bei älteren Frauen, nicht jedoch bei älteren Männern mit schlechterer Gedächtnisleistung assoziiert war (Comijs et al., 2010; Seeman et al., 1997). Ein solches Muster wurde aber in den anderen, weiter oben diskutierten Studien nicht beobachtet. Inwiefern ältere Frauen sensibler für akute oder chronische Veränderungen der HHNA sind, ist also noch unzureichend verstanden. In diesem Kontext wurde auch mehrfach über eine mögliche protektive Wirkung des weiblichen Sexualhormons Östradiol spekuliert (Wolf, 2007; Wolf & Kudielka, 2008). Der deutliche Abfall der Sexualhormone nach der Menopause könnte Frauen vulnerabler für stressassoziierte kognitive Beeinträchtigungen machen. Experimentelle Studien zu dem Thema sind bisher kaum durchgeführt worden. Allerdings berichteten Newhouse und Mitarbeiter kürzlich, dass ältere Probandinnen nach einer dreimonatigen Östradiolbehandlung im Vergleich zu einer Placebo Gruppe, nach akuter Stressexposition schlechtere kognitive Leistungen zeigten (Newhouse et al., 2010). Diese Pilotstudie scheint die Hypothese eines Stress-protektiven Effekts von Östradiol nicht zu unterstützen.

In den letzten Jahren wurde damit angefangen den moderierenden Einfluss von genetischen Faktoren zu untersuchen. Peavy und Kollegen berichteten zum Beispiel, dass chronischer Stress bei älteren Probanden mit schlechterer Gedächtnisleistung einherging. Dieser Effekt war bei Trägern des Apolipoprotein-e4-Gens (APOE e4), welches ein Risikofaktor für Alzheimer-Demenz darstellt (Takeda et al., 2010), besonders ausgeprägt. Letztere zeigten auch erhöhte Cortisolspiegel (Peavy et al., 2007).

Die Arbeitsgruppe um O'Hara untersuchte den Einfluss eines Polymorphismus im Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT). Die kurze Version (s-Allel) des 5-HTT wurde mehrfach mit Amygdala-Hyperaktivität, Ängstlichkeit und Depression in Zusammenhang gebracht (Hariri & Holmes, 2006). Ältere Probanden mit dem kurzen „Risikoallel“ zeigten schlechtere Gedächtnisleistungen und höhere Cortisol-

spiegel. Darüber hinaus fanden sich bei den s-Allelträgern negative Zusammenhänge zwischen hohen Cortisolspiegeln und kleineren Hippocampi (O'hara et al., 2007). Diese beiden Studien zeigen exemplarisch, dass bestimmte „Risikogene“ in Kombination mit belastenden Umweltereignissen zu erhöhten Cortisolspiegeln und schlechterer Gedächtnisleistung im Alter führen können.

Abschließend soll noch kurz ein weiterer wichtiger Einflussfaktor in der komplexen Interaktion zwischen Cortisol und dem alternden Gehirn erwähnt werden. Neben der Cortisolkonzentration im Blut und der Anzahl und Affinität der Zielrezeptoren scheint der lokale Hormonmetabolismus eine bedeutende Rolle zu spielen. Die Arbeitsgruppe um Jonathan Seckl aus Edinburgh konnte an Nagetieren zeigen, dass 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11bHSD1; ein lokales Enzym, welches inaktive GC-Formen in aktive GCs regeneriert) in hohen Konzentrationen im Hippocampus vorhanden ist. Genetisch manipulierte Tiere, welche dieses Enzym nicht besaßen zeigten im Gegensatz zu den „wild type“ Kontrolltieren im Alter keine kognitiven Defizite (Yau et al., 2001). Diese Befunde könnten von großer Relevanz sein. Erste Humanstudien der Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass eine pharmakologische Inhibition der 11bHSD1 bei älteren Probanden und bei Diabetikern zu einer verbesserten Gedächtnisleistung führte (Sandeep et al., 2004). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte 11bHSD1-Aktivität bei älteren Probanden mit kleineren Hippocampi und einer longitudinalen Verschlechterung ihrer kognitiven Fertigkeiten einhergeht (MacLulich et al., im Druck). Eine aktuelle Übersicht über dieses faszinierende Gebiet findet sich in (Wyrwoll et al., 2010).

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Übersichtsarbeit hat gezeigt, dass im Alter Veränderungen der HHNA auftreten. Diese betreffen sowohl eine erhöhte basale Aktivität als auch ein vermindertes negatives Feedback. Die gesteigerte HHNA-Aktivität ist mit Verschlechterungen im deklarativen Gedächtnis assoziiert. Inwieweit diesen Befunden strukturelle ZNS Veränderungen zu Grunde liegen, oder ob sie eher akute und reversible Phänomene widerspiegeln ist unzureichend verstanden. Darüber hinaus wird deutlich, dass ein besseres Verständnis der großen interindividuellen Variabilität notwendig ist. In diesem Bereich erscheinen sowohl genetische Ansätze als auch eine verstärkte Beachtung des lokalen Steroidhormonmetabolismus vielversprechend. Außerdem muss natürlich darauf hingewiesen werden, dass HHNA-Veränderungen im Alter in der Regel nicht isoliert auftreten, sondern oft mit weiteren negativen metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen einhergehen (Kyrou et al., 2006), welche ihrerseits spezifische Effekte auf das alternde Gehirn ausüben (Convit, 2005). Es ist zu erwarten, dass der substanzielle Erkenntnis-

gewinn der letzten Jahre dazu führen wird, dass effektivere und gezieltere Interventionen entwickelt werden können um das Auftreten von altersassoziierten Gedächtnisdefiziten zu verhindern.

Literatur

Bruehl, H., Wolf, O. T., & Convit, A. (2009a). A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 815–821.

Bruehl, H., Wolf, O. T., Sweat, V., Tirsi, A., Richardson, S., & Convit, A. (2009b). Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Research*, *1280*, 186–194.

Buchanan, T. W., Kern, S., Allen, J. S., Tranel, D., & Kirschbaum, C. (2004). Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry*, *56*, 651–656.

Buchanan, T. W., Tranel, D., & Kirschbaum, C. (2009). Hippocampal damage abolishes the cortisol response to psychosocial stress in humans. *Hormones and Behavior*, *56*, 44–50.

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

Clow, A., Hucklebridge, F., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response in context. *International Review of Neurobiology*, *93*, 153–175.

Coluccia, D., Wolf, O. T., Kollias, S., Roozendaal, B., Forster, A., & de Quervain, D. J. (2008). Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *Journal of Neuroscience*, *28*, 3474–3478.

Comijs, H. C., Gerritsen, L., Penninx, B. W., Bremner, M. A., Deeg, D. J., & Geerlings, M. I. (2010). The association between serum cortisol and cognitive decline in older persons. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*, 42–50.

Convit, A. (2005). Links between cognitive impairment in insulin resistance: An explanatory model. *Neurobiology of Aging*, *26* (Suppl. 1), 31–35.

de Quervain, D. J., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of emotional memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*, 358–370.

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.

Dodt, C., Theine, K. J., Uthgenannt, D., Born, J., & Fehm, H. L. (1994). Basal secretory activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis is enhanced in healthy elderly. An assessment during undisturbed night-time sleep. *European Journal of Endocrinology*, *131*, 443–450.

Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, *72*, 67–73.

Greendale, G. A., Kritz-Silverstein, D., Seeman, T., & Barrett-Connor, E. (2000). Higher basal cortisol predicts verbal memory loss in postmenopausal women: Rancho Bernardo Study. *Journal of the American Geriatric Society*, *48*, 1655–1658.

Hariri, A. R. & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Science*, *10*, 182–191.

Herbert, J., Goodyer, I. M., Grossman, A. B., Hastings, M. H., De Kloet, E. R., Lightman, S. L., Lupien, S. J., Roozendaal, B., & Seckl, J. R. (2006). Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology*, *18*, 393–411.

Heuser, I. J., Gotthardt, U., Schweiger, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M., & Holsboer, F. (1994). Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiology of Aging*, *15*, 227–231.

Issa, A. M., Rowe, W., Gauthier, S., & Meaney, M. J. (1990). Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *Journal of Neuroscience*, *10*, 3247–3254.

Joels, M., Karst, H., DeRijk, R., & De Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends in Neuroscience*, *31*, 1–7.

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.

Karlamangla, A. S., Singer, B. H., Chodosh, J., McEwen, B. S., & Seeman, T. E. (2005). Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *26* Suppl 1, 80–84.

Kirschbaum, C. & Hellhammer, D. H. (1999). Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindendachse. In C. Kirschbaum & D. H. Hellhammer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie* (pp. 79–140). Göttingen: Hogrefe.

Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, *34*, 32–37.

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

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 and 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.

Kukulja, J., Thiel, C. M., Wolf, O. T., & Fink, G. R. (2008). Increased cortisol levels in cognitively challenging situations are beneficial in young but not older subjects. *Psychopharmacology (Berlin)*, *201*, 293–304.

Kyrou, I., Chrousos, G. P., & Tsigos, C. (2006). Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Annals of the New York Academy of Science*, *1083*, 77–110.

Landfield, P. W., Waymire, J. C., & Lynch, G. (1978). Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations. *Science*, *202*, 1098–1102.

Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I. & Schwartz, B. S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 810–818.

Leverenz, J. B., Wilkinson, C. W., Wamble, M., Corbin, S., Grabber, J. E., Raskind, M. A. & Peskind, E. R. (1999). Effect of chronic high-dose exogenous cortisol on hippocampal neuronal number in aged nonhuman primates. *Journal of Neuroscience*, *19*, 2356–2361.

Li, G., Cherrier, M. M., Tsuang, D. W., Petrie, E. C., Colasurdo, E. A., Craft, S., Schellenberg, G. D., Peskind, E. R., Raskind, M. A. & Wilkinson, C. W. (2006). Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiology of Aging*, *27*, 1705–1714.

Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P., & Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, *14*, 2893–2903.

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

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

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 and Cognition*, *65*, 209–237.

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

MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Reid, L. M., Deary, I. J., Starr, J. M., Wardlaw, J. M. et al. (im Druck). 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, brain atrophy and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*.

- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, 30, 576–607.
- McEwen, B. S. (2002). Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging*, 23, 921–939.
- Merz, C. J., Wolf, O. T., & Hennig, J. (2010). Stress impairs retrieval of socially relevant information. *Behavioral Neuroscience*, 124, 288–293.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, 10, 352–368.
- Newhouse, P. A., Dumas, J., Wilkins, H., Coderre, E., Sites, C. K., Naylor, M., Benkelfat, B., & Young, S. N. (2010). Estrogen treatment impairs cognitive performance after psychosocial stress and monoamine depletion in postmenopausal women. *Menopause*, 17, 860–873.
- O'hara, R., Schroder, C. M., Mahadevan, R., Schatzberg, A. F., Lindley, S., Fox, S., Weiner, M., Kraemer, H. C., Noda, A., Lin, X., Gray, H. L., & Hallmayer, J. F. (2007). Serotonin transporter polymorphism, memory and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol. *Molecular Psychiatry*, 12, 544–555.
- Oei, N. Y., Elzinga, B. M., Wolf, O. T., de Ruiter, M. B., Damoiseaux, J. S., Kuijper, J. P., Veltman, D. J., Scheltens, P., & Rombouts, S. A. (2007). Glucocorticoids decrease hippocampal and prefrontal activation during declarative memory retrieval in young men. *Brain Imaging and Behavior*, 1, 31–41.
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 80–91.
- Peavy, G. M., Lange, K. L., Salmon, D. P., Patterson, T. L., Goldman, S., Gamst, A. C., Wolfson, T., Patterson, T. L., Goldman, S., Mills, P. J., Khandrika, S., & Galasko, D. (2007). The effects of prolonged stress and APOE genotype on memory and cortisol in older adults. *Biological Psychiatry*, 62, 472–478.
- Preuß, D., & Wolf, O. T. (2009). Post-learning psychosocial stress enhances consolidation of neutral stimuli. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 318–326.
- Pruessner, J. C., Baldwin, M. W., Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Lord, C., Meaney, M., & Lupien, S. (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., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A., & Lupien, S. (2010). Stress regulation in the central nervous system: Evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 179–191.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61, 2539–2549.
- Pruessner, M., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Bruce, P. G., & Lupien, S. J. (2007). The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Research*, 155, 1–10.
- Rooszendaal, B., Hernandez, A., Cabrera, S. M., Hagewoud, R., Malvaez, M., Stefanko, D. P., Haettig, J., & Wood, M. A. (2010). Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification. *Journal of Neuroscience*, 30, 5037–5046.
- Rooszendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Review Neuroscience*, 10, 423–433.
- Rooszendaal, 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.
- Sandeep, T. C., Yau, J. L., MacLulich, A. M., Noble, J., Deary, I. J., Walker, B. R., & Seckl, J. R. (2004). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 6734–6739.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7, 284–301.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55–89.
- Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2009). The context counts: congruent learning and testing environments prevent memory retrieval impairment following stress. *Cognitive Affective and Behavior Neuroscience*, 9, 229–236.
- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Singer, B. H., Albert, M. S., & Rowe, J. W. (1997). Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 2458–2465.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., & Wolf, O. T. (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1378–1386.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380–1386.
- Starkman, M. N., Gebarski, S. S., Berent, S., & Scheingart, D. E. (1992). Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological Psychiatry*, 32, 756–765.
- Strahler, J., Mueller, A., Rosenloecher, F., Kirschbaum, C., & Rohleder, N. (2010). Salivary alpha-amylase stress reactivity across different age groups. *Psychophysiology*, 47, 587–595.
- Takeda, M., Martinez, R., Kudo, T., Tanaka, T., Okochi, M., Tagami, S., Morihara, T., Hashimoto, R., & Cacabelos, R. (2010). Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 64, 592–607.
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Review Neuroscience*, 10, 397–409.
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Kupfer, D. J. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 2468–2473.
- Vollmann-Honsdorf, G. K., Flugge, G., & Fuchs, E. (1997). Chronic psychosocial stress does not affect the number of pyramidal neurons in tree shrew hippocampus. *Neuroscience Letters*, 233, 121–124.
- Wilhelm, I., Born, J., Kudielka, B. M., Schlotz, W., & Wust, S. (2007). Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 358–366.
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Mendes De Leon, C. F., Bienias, J. L., Morris, M. C., & Evans, D. A. (2005). Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 11–17.
- Wolf, O. T. (2007). Stress, memory and aging: Relevance for the peri- and postmenopausal women. *Menopause Management*, 16, 22–30.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain Research*, 1293, 142–154.
- Wolf, O. T., Convit, A., McHugh, P. F., Kandil, E., Thorn, E. L., De Santi, S., McEwen, B. S., & de Leon, M. J. (2001). Cortisol differentially affects memory in young and elderly men. *Behavioral Neuroscience*, 105, 1002–1011.
- Wolf, O. T., Fujiwara, E., Luwinski, G., Kirschbaum, C., & Markowitsch, H. J. (2005). No morning cortisol response in patients with severe global amnesia. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 101–105.
- Wolf, O. T., & Kudielka, B. M. (2008). Stress, health and ageing: a focus on postmenopausal women. *Menopause International*, 14, 129–133.
- Wyrwoll, C. S., Holmes, M. C., & Seckl, J. R. (2010). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenases and the brain: From zero to hero, a decade of progress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 265–286.
- Yau, J. L., Noble, J., Kenyon, C. J., Hibberd, C., Kotelevtsev, Y., Mullins, J. J., & Seckl, J. R. (2001). Lack of tissue glucocorticoid reactivation in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice ameliorates age-related learning impairments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 4716–4721.